



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월14일

(11) 등록번호 10-2806328

(24) 등록일자 2025년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/18 (2013.01)

A61K 39/395 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7002889

(22) 출원일자(국제) 2018년07월11일

심사청구일자 2021년07월02일

(85) 번역문제출일자 2020년01월30일

(65) 공개번호 10-2020-0026264

(43) 공개일자 2020년03월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/041661

(87) 국제공개번호 WO 2019/014360

국제공개일자 2019년01월17일

(30) 우선권주장

62/531,215 2017년07월11일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020110038173 A*

US20150064182 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드

미국 02210 매사추세츠주 보스턴 시포트 블러바드 121

(72) 발명자

푸퍼, 브리짓

미국 02190 매사추세츠주 사우스 웨이머스 파크뷰 스트리트 88

첸들러, 줄리안

미국 06437 코네티컷주 길퍼드 와일더우드 드라이브 181

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 20 항

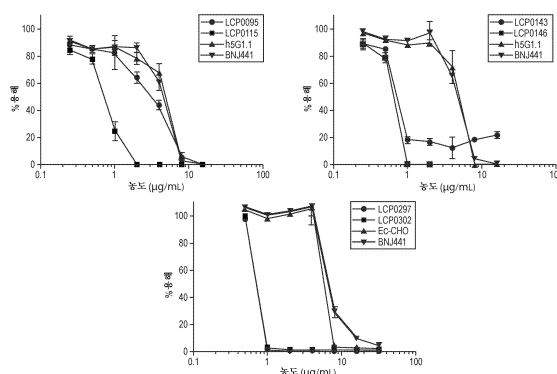
심사관 : 이미경

(54) 발명의 명칭 보체 성분 C5 또는 혈청 알부민에 결합하는 폴리펩티드 및 그의 융합 단백질

(57) 요약

본 개시내용은 인간 보체 성분 C5 및/또는 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공한다. 본 개시내용은 또한 이러한 조작된 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 이러한 융합 단백질은 다가 및 다중-특이적 융합 단백질일 수 있다. 본 개시내용은 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 코딩하는 핵산 분자, 및 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 제조 방법을 추가로 제공한다. 본 개시내용은 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 이용하는 치료 방법을 추가로 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/46 (2013.01)

(72) 발명자

게라, 니미쉬

미국 02451 매사추세츠주 월섬 킹스 웨이 46 유닛
1102에이

쉐리단, 더글라스, 엘.

미국 06405 코네티컷주 브랜즈포드 펜웨이 로드 33

진달, 시다스

미국 06514 코네티컷주 햄튼 믹스 애비뉴 670 에이
피티. 2엘

탐부리니, 폴, 피.

미국 06037 코네티컷주 켄싱턴 데본샤이어 웨이 80

명세서

청구범위

청구항 1

인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인을 포함하는 조작된 폴리펩티드 및 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인을 포함하는 조작된 폴리펩티드를 포함하며, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인을 포함하는 조작된 폴리펩티드는 직접적으로 또는 펩티드 링커를 통해 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인을 포함하는 조작된 폴리펩티드에 융합되고,

여기서 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인은 3개의 상보성 결정 영역(CDRs), CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하고, 여기서 CDR1은 서열식별번호:16의 아미노산 서열로 이루어지고, CDR2는 서열식별번호:18의 아미노산 서열로 이루어지고, CDR3은 서열식별번호:20의 아미노산 서열로 이루어지고, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인은 3개의 상보성 결정 영역, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하고, CDR1은 서열식별번호:38의 아미노산 서열로 이루어지고, CDR2는 서열식별번호:48의 아미노산 서열로 이루어지고, CDR3은 서열식별번호:55의 아미노산 서열로 이루어진 것인 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 C-말단 잔기가 직접적으로 또는 링커를 통해 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 N-말단 잔기에 융합된 것인 융합 단백질.

청구항 3

제1항에 있어서, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 C-말단 잔기가 직접적으로 또는 링커를 통해 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 N-말단 잔기에 융합된 것인 융합 단백질.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드가 서열식별번호:11의 아미노산 서열을 포함하고, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드가 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 6

제5항에 있어서, 서열식별번호:102 또는 103의 아미노산 서열로 이루어진 펩티드 링커를 추가로 포함하는 융합 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서, 펩티드 링커가 서열식별번호:102의 아미노산 서열로 이루어진 것인 융합 단백질.

청구항 8

제1항에 있어서, 융합 단백질이 서열식별번호:96의 폴리펩티드 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 9

삭제

청구항 10

제8항에 있어서, 융합 단백질이 서열식별번호:96의 폴리펩티드 서열로 이루어지는 것인 융합 단백질.

청구항 11

제1항에 있어서, 인간 보체 성분 C5 또는 알부민에 결합하는 폴리펩티드 중 하나 또는 둘 다가 pH-의존성 방식으로 결합하는 것인 융합 단백질.

청구항 12

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항의 융합 단백질의 치료 유효량 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 보체-매개된 장애를 치료하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 보체-매개된 장애는 류마티스성 관절염; 낭창성 신염; 천식; 허혈-재관류 손상; 비정형 용혈성 요독 증후군; 고밀도 침착 질환; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증; 황반 변성; 용혈, 상승된 간 효소 및 낮은 혈소판(HELLP) 증후군; 길랑-바레 증후군; CHAPLE 증후군; 중증 근無力증; 지속 적수염; 조혈 줄기 세포 이식후 혈전성 미소혈관증(HSCT-이후-TMA); 골수 이식후 TMA(BMT-이후 TMA); 디고스 질환; 고세 질환; 사구체신염; 혈전성 혈소판감소성 자반병(TTP); 자연 유산; 저면역(Pauci-immune) 맥관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근 경색, 심폐 우회술 및 혈액투석으로 인한 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 히알루로니다제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 15

제14항의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터.

청구항 16

제14항의 핵산 분자를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 17

제15항의 발현 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 18

제17항에 있어서, 숙주 세포가 포유동물 세포 또는 효모 세포인 단리된 숙주 세포.

청구항 19

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산 분자를 숙주 세포에서 발현시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 제조하는 방법.

청구항 20

(a) 표지를 포함하는 용기; 및

(b) 제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 포함하는, 보체-매개된 장애를 치료하기 위한 조성물

을 포함하며;

표지는 조성물이 보체-매개된 장애를 갖거나 또는 가진 것으로 의심되는 환자에게 투여되어야 함을 나타내고, 여기서 보체-매개된 장애는 류마티스성 관절염; 낭창성 신염; 천식; 허혈-재관류 손상; 비정형 용혈성 요독 증

후군; 고밀도 침착 질환; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증; 황반 변성; 용혈, 상승된 간 효소 및 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군; 길랑-바레 증후군; CHAPLE 증후군; 중증 근무력증; 지속 척수염; 조혈 줄기 세포 이식후 혈전성 미소혈관증(HSCT-이후-TMA); 골수 이식후 TMA(BMT-이후 TMA); 디고스 질환; 고세 질환; 사구체신염; 혈전성 혈소판감소성 자반병(TTP); 자연 유산; 저면역(Pauci-immune) 맥관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근 경색, 심폐 우회술 및 혈액투석으로 인한 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 키트.

청구항 21

제20항에 있어서, 히알루로니다제를 추가로 포함하는 키트.

청구항 22

제1항 내지 제3항, 제5항 내지 제8항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항의 용합 단백질의 치료 유효량을 포함하는, 보체-매개된 장애를 가진 환자를 치료하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 보체-매개된 장애는 류마티스성 관절염; 낭창성 신염; 천식; 허혈-재관류 손상; 비정형 용혈성 요독 증후군; 고밀도 침착 질환; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증; 황반 변성; 용혈, 상승된 간 효소 및 낮은 혈소판(HELLP) 증후군; 길랑-바레 증후군; CHAPLE 증후군; 중증 근무력증; 지속 척수염; 조혈 줄기 세포 이식후 혈전성 미소혈관증(HSCT-이후-TMA); 골수 이식후 TMA(BMT-이후 TMA); 디고스 질환; 고세 질환; 사구체신염; 혈전성 혈소판감소성 자반병(TTP); 자연 유산; 저면역(Pauci-immune) 맥관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 다발성 경화증(MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근 경색, 심폐 우회술 및 혈액투석으로 인한 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 정보 문단

[0002] 본 출원은 2017년 7월 11일에 출원한 미국 가출원 번호 62/531,215를 우선권으로 주장하며, 그의 내용은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

서열 목록

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 2018년 7월 24일에 생성된 상기 ASCII 사본은 AXJ-251PC_SL.txt로 명명되고, 376,575 바이트 크기이다.

배경 기술

[0003] 보체 성분 5 (C5)는 보체의 5번째 성분이며, 염증 및 세포 사멸 과정에서 중요한 역할을 한다. 강력한 경련원성 및 화학주성 활성을 갖는 아나필라톡신인 활성화 펩티드, C5a는 C5-컨버타제에 의한 절단을 통해 알파 폴리펩티드로부터 유래된다. C5b 거대분자 절단 생성물은 C6 보체 성분과 복합체를 형성할 수 있고, 이 복합체는 추가의 보체 성분을 포함하는 막 공격 복합체 (MAC)의 형성을 위한 기반이다.

[0004] 부적절하게 조절된 C5는 과도한 세포 분해를 특징으로 하는 면역-저하된 환자 또는 장애 (예를 들어, C5-매개된 용혈에 의해 초래되는 용혈성 장애)를 야기할 수 있다.

[0005] 잘못 조절된 C5는 증증의 및 파괴적인 표현형을 초래할 수 있기 때문에, 유리한 제약학적 성질 (예를 들어, 반감기)을 가진 C5 활성화의 조절인자가 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 보체 성분 C5 또는 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 이러한 조작된 폴리펩티드는 sdAb 또는 Ig 가변 도메인일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 혈청 알부민과 FcRn의 결합을 유의하게 감소 또는 억제하지 않거나, 또는 혈청 알부민의 반감기를 유의하게 감소시키지 않는다. 본 개시내용은 또한 이러한 조작된 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 이러한 융합 단백질은 다가 및 다중-특이적 융합 단백질일 수 있다. 본 개시내용은 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 코딩하는 핵산 분자, 및 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 제조 방법을 추가로 제공한다. 본 개시내용은 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 사용하는 치료 방법을 추가로 제공한다.

[0007] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드 및 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드는 직접적으로 또는 펩티드 링커를 통해 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드에 융합된다. 특정한 실시양태에서, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 C-말단 잔기는 직접적으로 또는 링커를 통해 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 N-말단 잔기에 융합된다. 특정한 실시양태에서, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 C-말단 잔기는 직접적으로 또는 링커를 통해 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드의 N-말단 잔기에 융합된다. 특정한 실시양태에서, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 단편을 포함하고; 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 및 그의 단편을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드는 서열식별번호:11의 아미노산 서열을 포함하고, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드는 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 융합 단백질은 서열식별번호:102 또는 103의 아미노산 서열을 갖는 펩티드 링커를 추가로 포함한다. 특정한 실시양태에서, 융합 단백질은 서열식별번호:96-101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 융합 단백질은 서열식별번호:96-101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열로 이루어진다. 특정한 실시양태에서, 융합 단백질은 서열식별번호:96의 폴리펩티드 서열로 이루어진다. 특정한 실시양태에서, 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드는 3개의 상보성 결정 영역, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하고, CDR1은 서열식별번호:13-17의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함하고, CDR2는 서열식별번호:18 또는 19의 아미노산 서열을 포함하고, CDR3은 서열식별번호:20 또는 21의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드는 3개의 상보성 결정 영역, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하고, CDR1은 서열식별번호:35-43의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함하고, CDR2는 서열식별번호:44-51의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함하고, CDR3은 서열식별번호:52-63의

아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항원-결합 도메인은 항원 pH-의존성 방식으로, 예를 들어 높은 pH에서는 항원에 대해 높은 친화도로 및 낮은 pH에서는 항원에 대해 낮은 친화도로, 또는 그 반대로 결합하도록 조작되거나 또는 추가로 조작될 수 있다.

[0008] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 융합 단백질의 치료 유효량 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 히알루로난을 분해하거나 또는 불활성화시키는 작용제, 예를 들어 히알루로니다제 또는 재조합 히알루로니다제를 함유할 수 있다.

[0009] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리된 핵산 분자에 관한 것이다. 핵산 분자는 예를 들어 발현 벡터일 수 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 융합 단백질을 코딩하는 핵산을 포함하거나 또는 이용하는 숙주 세포, (예를 들어, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, HEK293 세포, 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 세포, 포유동물 세포, 효모 세포, 식물 세포) 및 발현계에 관한 것이다.

[0010] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 보체 성분 C5에 결합하는 조작된 폴리펩티드에 관한 것이고, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 단편을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:2에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:3에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:4에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:5에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:6에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:7에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:8에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:9에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:10에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:11에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:12에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0011] 또 다른 실시양태에서, 인간 보체 성분 C5에 결합하는 조작된 폴리펩티드가 제공되며, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 단편으로 이루어진다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0012] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드에 관한 것이며, 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 단편을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한) 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:22에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도

90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:23에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:24에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:25에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:26에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:27에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:28에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:29에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:30에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:31에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:32에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:33에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:34에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 단편으로 이루어진다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:22에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:23에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:26에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:29에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:30에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:32에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:33에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:34에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0014] 특정한 실시양태에서, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드는 3개의 상보성 결정 영역, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하며, CDR1은 서열식별번호:35-43으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR2는 서열식별번호:44-51로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, CDR3은 서열식별번호:52-63으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 폴리펩티드는 인간 혈청 알부민 상에서 A1b1과 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0015] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산 분자를 숙주 세포에서 발현시키는 것을 포함하는, 본원에 기재된 융합 단백질을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0016] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 (a) 표지를 포함하는 용기; 및 (b) 본원에 기재된 융합 단백질을 포함하는 조성물을 포함하며; 표지는 조성물이 보체-매개된 장애를 갖거나 또는 가진 것으로 의심되는 환자에게 투여되어야 함을 나타내는 것인 치료 키트에 관한 것이다. 키트는 임의적으로 히알루로난을 분해하거나 또는 불활성화시키는 작용제, 예를 들어 히알루로니다제 또는 재조합 히알루로니다제를 포함한다.

[0017] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 융합 단백질의 치료 유효량을 보체-매개된 장애를 가진 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 보체-매개된 장애는 류마티스성 관절염; 낭창성 신염; 천식; 허혈-재관류 손상; 비정형 용혈성 요독 증후군; 고밀도 침착 질환; 발작성 야간 헤모글로빈뇨증; 황반 변성; 용혈, 상승된 간 효소, 및 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군; 길랑-바레(Guillain-Barre) 증후군; CHAPLE 증후군; 중증 근무력증; 지속 적수염; 조혈 줄기 세포 이식후 혈전성 미소혈관증 (HSCT-이후-TMA); 골수 이식후 TMA (BMT-이후 TMA); 디고스(Degos) 질환; 고세(Gaucher) 질환; 사구체신염; 혈전성 혈소판감소성 자반병 (TTP); 자연 유산; 저면역(Pauci-immune) 맥관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 다발성 경화증 (MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근 경색, 심폐 우회술 및 혈액투석으로 인한 손상으로

이루어진 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0018]

도 1a 및 1b는 항-C5 VHH 도메인에 대한 보체 고전적 경로 (CCP) 용혈 검정의 결과를 도시한다.

도 2는 항-C5 VHH 도메인에 대한 C5a 유리(liberation) 검정의 결과를 도시한다.

도 3a-3d는 이중특이적 융합 단백질에 대한 CCP 용혈 검정의 결과를 도시한다.

도 4는 이중특이적 융합 단백질에 대한 위즈랩(Wieslab) CCP 검정의 결과를 도시한다.

도 5는 이중특이적 융합 단백질에 대한 C5a 유리 검정의 결과를 도시한다.

도 6a 및 6b는 이중특이적 융합 단백질의 약동학을 입증하는 LC-MS 기반 정량화 검정의 결과를 도시한다.

도 7a-7d는 HBS-EP 완충제 중에서 pH 6.0에서 FcRn이 VHH 도메인으로 포화되지 않은 (대조군, 도 7a), MSA21 (도 7b), HAS040 (도 7c) 또는 HAS041 (도 7d)로 포화된 HSA에 결합함을 나타내는 비아코어(Biacore) 센서그램을 도시한다.

도 8a-8d는 VHH 도메인 HAS020, HAS040, HAS041 및 HAS044가 A1b1 VHH와 경쟁하여 알부민에 결합함을 나타내는 비아코어 센서그램을 나타낸다.

도 9a 및 9b는 다양한 이중특이적 융합 단백질이 용혈을 억제하는 능력을 도시한다.

도 10은 CRL0952 (서열식별번호:96)가 용혈을 예방하는데 있어서 CRL0500과 기능적으로 매우 유사함을 도시한다. CRL0500은 (G₄S)₃ (서열식별번호:106) 링커를 갖는 이중특이적 C5 및 알부민 결합 융합 단백질이다.

도 11a-11d는 히스티딘-치환된 융합 단백질의 pH-의존성 결합을 도시한다.

도 12a 및 12b는 히스티딘-치환된 융합 단백질의 pH-의존성 결합을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

본 개시내용은 혈청 알부민 또는 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 조작된 폴리펩티드는 예를 들어 단일-도메인 항체 (sdAb) 또는 이뮤노글로불린 (IgG) 가변 도메인일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 혈청 알부민과 FcRn의 결합을 유의하게 감소시키거나 또는 억제하지 않거나, 또는 혈청 알부민의 반감기를 유의하게 감소시키지 않는다. 본 개시내용은 또한 조작된 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 융합 단백질은 예를 들어 다가 및 다중-특이적 융합 단백질일 수 있다. 본 개시내용은 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 코딩하는 핵산 분자, 및 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 제조 방법을 추가로 제공한다. 본 개시내용은 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 이러한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 사용하는 치료 방법을 추가로 제공한다.

[0020]

표준 재조합 DNA 방법론을 이용하여, 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 구축하고, 이러한 폴리뉴클레오티드를 재조합 발현 벡터에 포함시키고, 이러한 벡터를 숙주 세포에 도입시켜 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 생성한다. 예를 들어, [Sambrook *et al.*, 2001, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed.)]을 참고한다. 구체적인 정의가 제공되지 않는다면, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학적 및 제약적 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 그의 실험실 절차 및 기술은 관련 기술분야에 공지되어 있고 흔히 사용되는 것들이다. 유사하게, 통상적인 기술은 화학적 합성, 화학적 분석, 제약 제제, 제형, 전달 및 환자의 치료를 위해 이용될 수 있다.

[0021]

정의

[0022]

본 개시내용에 따라 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는다면 하기 용어들은 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 문맥상 달리 필요하지 않다면, 단수 용어는 복수를 포함해야 하고, 복수 용어는 단수를 포함해야 한다.

[0023]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "결합 도메인"은 항원과 상호작용하는 아미노산 잔기를 포함하는 단백질 또는 항체의 일부분을 지칭한다. 결합 도메인에는 항체 (예를 들어, 전장 항체), 뿐만 아니라 그의 항원-결합 부분이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 결합 도메인은 결합제에 항원에 대한 그의 특이성 및 친화도를 부여한다.

상기 용어는 또한 이뮤노글로불린-결합 도메인과 상동성이거나 또는 크게 상동성인 결합 도메인을 갖는 임의의 단백질을 포괄한다.

[0024] 본원에서 지칭되는 용어 "항체"에는 전체 항체 및 임의의 항원 결합 단편 (즉, "항원-결합 부분") 또는 그의 단일쇄 형태가 포함된다. "항체"는 한 바람직한 실시양태에서 디설피드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질, 또는 그의 항원 결합 부분을 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 명명되는 더욱 보존된 영역들 사이에 배치된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 명명되는 추가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 는 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되고, 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 이뮤노글로불린과 숙주 조직 또는 인자, 예컨대 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체계의 첫번째 성분 (C1q)의 결합을 매개할 수 있다.

[0025] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 항체의 "항원-결합 단편" (또는 단순히 "항체 단편")은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편 또는 부분을 지칭한다. 이러한 "단편"은 예를 들어 약 8 내지 약 1500개 아미노산 길이, 적합하게는 약 8 내지 약 745개 아미노산 길이, 적합하게는 약 8 내지 약 300개, 예를 들어 약 8 내지 약 200개 아미노산, 또는 약 10 내지 약 50개 또는 100개 아미노산 길이이다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 확인되었다. 용어 항체의 "항원-결합 단편" 내에 포함되는 결합 단편에는 (i) V_L , V_H , CL 및 CH1 도메인으로 이루어지는 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 CH1 도메인으로 이루어지는 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어지는 Fv 단편, (v) V_H 도메인으로 이루어지는 dAb 단편 (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 (vii) 임의적으로 합성 링커에 의해 연결될 수 있는 2개 이상의 단리된 CDR의 조합물이 포함된다. 추가로, Fv 단편의 2개의 도메인, V_L 및 V_H 가 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 재조합 방법을 이용하여, V_L 및 V_H 영역이 쌍을 형성하여 1가 분자를 형성하는 것인 단일 단백질쇄 (단일쇄 Fv (sFv))로 공지됨; 예를 들어, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; 및 Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883 참조)로서 제조될 수 있게 만드는 합성 링커에 의해 이들을 연결할 수 있다. 이러한 단일쇄 항체는 또한 용어 항체의 "항원-결합 단편" 내에 포함되는 것으로 의도된다. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 기술자들에게 공지된 통상적인 기술을 이용하여 수득되고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항원-결합 부분은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 무손상 이뮤노글로불린의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다.

[0026] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "재조합 인간 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 모든 인간 항체, 예컨대 (a) 인간 이뮤노글로불린 유전자 또는 그로부터 제조된 하이브리도마에 대해 트랜스제닉 또는 트랜스염색체인 동물 (예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체, (b) 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포로부터, 예를 들어 트랜스펙토마로부터 단리된 항체, (c) 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 인간 이뮤노글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열에 스플라이싱하는 것을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는, 생식계열 유전자에 의해 코딩되는 특정한 인간 생식계열 이뮤노글로불린 서열을 사용하지만, 예를 들어 항체 성숙 동안에 일어나는 후속적인 재배열 및 돌연변이를 포함하는 가변 및 불변 영역을 포함한다. 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 (예를 들어, Lonberg (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1117-1125 참고), 가변 영역은 외래 항원에 대해 특이적인 항체를 형성하도록 재배열된 다양한 유전자에 의해 코딩되는 항원 결합 도메인을 함유한다. 재배열 외에도, 가변 영역은 외래 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키기 위해 다중 단일 아미노산 변화에 의해 추가로 변형될 수 있다 (체세포 돌연변이 또는 초돌연변이로 지칭됨). 불변 영역은 항원과의 추가의 반응에서 변화할 것이다 (즉, 이소타입 스위치). 따라서, 항원과의 반응으로 경쇄 및 중쇄 이뮤노글로불린 폴리펩티드를 코딩하는 재배열되고 체세포 돌연변이된 핵산 분자는 원래의 핵산 분자와 서열 동일성을 갖지 않을 수 있지만, 대신에 실질적으로 동일하거나 또는 유사할 것이다 (즉, 적어도 80% 동일성을 가짐).

- [0027] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 예를 들어 병원체에 결합하고 그를 중화시키기 위해 면역계에 의해 사용되는 이뮤노글로불린 (Ig)을 지칭한다. 상기 용어에는 인간 생식계열 Ig 서열에 실질적으로 상응하는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체가 포함된다. 일부 실시양태에서, 인간 항체는 설치류, 예컨대 마우스 및 래트, 및 토끼목, 예컨대 래트를 비롯하여 이에 제한되지 않는 비-인간 포유동물에서 생성된다. 다른 실시양태에서, 인간 항체는 하이브리도마 세포에서 생성된다. 여전히 다른 실시양태에서, 인간 항체는 재조합에 의해 생성된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 인간 항체는 예를 들어 중쇄 및 경쇄, 가변 영역, 불변 영역, 단백질 분해성 단편, 상보성 결정 영역 (CDR), 및 다른 기능적 단편을 비롯하여 항체의 모두 또는 일부분을 포함한다.
- [0028] 본원에서 사용된 바와 같이, "생물학적으로 활성인 단편"은 원하는 길이 또는 생물학적 기능을 갖는 분자, 예를 들어 유전자, 코딩 서열, mRNA, 폴리펩티드 또는 단백질의 일부분을 지칭한다. 단백질의 생물학적으로 활성인 단편은 예를 들어 단백질의 하나 이상의 생물학적 활성을 보유하는 전장 단백질의 단편일 수 있다. mRNA의 생물학적으로 활성인 단편은 예를 들어 번역될 때 생물학적으로 활성인 단백질 단편을 발현하는 단편일 수 있다. 추가로, 생물학적으로 활성인 mRNA 단편은 비-코딩 서열의 짧은 형태, 예를 들어 조절 서열, UTR 등을 포함할 수 있다. 일반적으로, 효소 또는 신호전달 분자의 단편은 예를 들어 그의 신호전달 또는 효소 활성을 보유하는 분자의 부분(들)일 수 있다. 유전자 또는 코딩 서열의 단편은 예를 들어 발현 생성물 단편을 생성하는 유전자 또는 코딩 서열의 해당 부분일 수 있다. 단편은 또한 전체 분자가 아니지만 일부 원하는 특징 또는 길이를 갖는 분자의 일부분 (예를 들어, 제한 단편, 단백질의 단백질 분해성 단편, 증폭 단편 등)을 지칭할 수 있기 때문에, 이는 기능적으로 반드시 정의될 필요는 없다.
- [0029] 보통의 또는 통상적인 포유동물 항체는 전형적으로 폴리펩티드 쇄의 2개의 동일한 쌍으로 구성되는 사합체이며, 각각의 쌍은 1개의 전장 "경쇄" (전형적으로 약 25 kDa의 분자량을 가짐) 및 1개의 전장 "중쇄" (전형적으로 약 50-70 kDa의 분자량을 가짐)를 갖는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중쇄" 및 "경쇄"는 표적 항원에 대한 특이성을 부여하기에 충분한 가변 도메인 서열을 갖는 임의의 Ig 폴리펩티드를 지칭한다. 전형적으로, 각각의 경쇄 및 중쇄의 N-말단 부분은 전형적으로 항원 인식을 담당하는 약 100 내지 110개 또는 그 초과인 아미노산의 가변 도메인을 포함한다. 각각의 쇄의 C-말단 부분은 전형적으로 이펙터 기능을 담당하는 불변 도메인을 정의한다. 따라서, 천연 발생 항체에서, 전장 중쇄 Ig 폴리펩티드는 가변 도메인 (V_H 또는 VH) 및 3개의 불변 도메인 (C_{H1} 또는 $CH1$, C_{H2} 또는 $CH2$, 및 C_{H3} 또는 $CH3$)을 포함하며, V_H 도메인은 폴리펩티드의 N-말단에 있고, C_{H3} 도메인은 C-말단에 있고, 전장 경쇄 Ig 폴리펩티드는 가변 도메인 (V_L 또는 VL) 및 불변 도메인 (C_L 또는 CL)을 포함하며, V_L 도메인은 폴리펩티드의 N-말단에 있고, C_L 도메인은 C-말단에 있다.
- [0030] 전장 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 및 불변 도메인은 전형적으로 약 12개 이상의 아미노산인 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 초과인 아미노산인 "D" 영역을 포함한다. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 전형적으로 항원-결합 부위를 형성한다. 천연 발생 항체의 가변 도메인은 전형적으로 CDR로 불리는 3개의 추가변 영역에 의해 연결된 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개의 쇄로부터의 CDR은 전형적으로 프레임워크 영역에 의해 정렬되며, 이는 특이적인 에피토프와의 결합을 가능하게 한다. N-말단에서 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두 전형적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다.
- [0031] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 순수한" 또는 "실질적으로 정제된"은 조성물에 존재하는 우세한 종인 화합물 또는 종 (즉, 몰 기준으로 조성물에서 임의의 다른 개별 종에 비해 더욱 풍부함)을 지칭한다. 실질적으로 정제된 분획은 예를 들어 우세한 종이 존재하는 모든 거대분자 종의 적어도 약 50% (몰 기준으로)를 차지하는 것인 조성물일 수 있다. 실질적으로 순수한 조성물은 예를 들어 조성물에 존재하는 모든 거대분자 종의 약 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 초과로 존재하는 우세한 종을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 우세한 종은 실질적인 균질도로 정제될 수 있으며 (조성물에서 오염물 종이 통상적인 검출 방법에 의해 검출될 수 없음), 조성물은 단일 거대분자 종으로 본질적으로 이루어진다.
- [0032] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원" 또는 "항원 표적"은 예를 들어 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 비롯하여 항체, 하나 이상의 Ig 결합 도메인, 또는 다른 면역학적 결합 모이어티에 의해 결합될 수 있는 분자 또는 분자의 일부분을 지칭한다. 항원은 해당 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 생성하기 위해 동물에서 사용할 수 있다. 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다.
- [0033] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정인자"는 이뮤노글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 상의 부위를 지칭한다. 에피토프는 단백질의 3차 폴딩에 의해 나란히 놓인 인접한 아미노산 또는 인접하지 않는 아미노산

들 다로부터 형성될 수 있다. 인접한 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 노출될 때 유지되는 반면에, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매로 처리시 손실된다. 에피토프는 전형적으로 독특한 공간적 형태로 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산을 포함한다. 에피토프가 주어진 항체에 의해 결합되었는지 결정하는 방법 (즉, 에피토프 맵핑)은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 이뮤노블롯팅 및 면역침전 검정이 있으며, 항원으로부터 중첩한 또는 인접한 펩티드를 주어진 항체와의 반응성에 대해 시험한다. 에피토프의 공간적 형태를 결정하는 방법에는 관련 기술분야의 기술 및 본원에 기재된 것들, 예를 들어 x-선 결정학 및 2차원 핵 자기 공명이 포함된다 (예를 들어, *Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996) 참조).

[0034] 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질과 관련하여 사용된 바와 같이, 용어 "활성", "생물학적 활성" 또는 "생물학적 성질"에는 에피토프 친화도 및 특이성, 항원 표적의 활성을 길항시키는 능력, 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 생체내 안정성, 및 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 면역원성 성질이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 다른 확인가능한 생물학적 성질에는 예를 들어 교차-반응성 (예를 들어, 일반적으로 항원 표적의 비-인간 동족체와, 또는 다른 항원 표적 또는 조직과), 및 포유동물 세포에서 단백질의 높은 발현 수준을 보존하는 능력이 포함된다.

[0035] 본원에 개시된 항체, 이뮤노글로불린, 또는 면역학적으로 기능성인 이뮤노글로불린 단편, 또는 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질은 분자가 단백질 및/또는 거대분자의 복합체 혼합물에서 그의 항원 표적을 우세하게 인식할 때 항원과 "특이적으로" 결합한다고 말한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합하다"는 본 개시내용의 항체, 이뮤노글로불린, 또는 면역학적으로 기능성인 이뮤노글로불린 단편, 또는 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질이 에피토프를 함유하는 항원에 적어도 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M, 또는 그 초과 K_D 로 결합하고/거나 비특이적 항원에 대한 그의 친화도에 비해 적어도 2배 더 큰 친화도로 에피토프에 결합하는 능력을 지칭한다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 " K_D "는 본원에 개시된 항체, 이뮤노글로불린, 또는 면역학적으로 기능성인 이뮤노글로불린 단편, 또는 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질과 항원 표적 사이의 상호작용의 해리 상수를 지칭한다. 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질이 1가 Ig 서열을 포함할 때, 1가 Ig 서열은 바람직하게는 원하는 항원에 예를 들어 10^{-5} 내지 10^{-12} M 또는 그 미만, 또는 10^{-7} 내지 10^{-12} M 또는 그 미만, 또는 10^{-3} 내지 10^{-12} M의 K_D 로, 및/또는 적어도 10^7 M $^{-1}$, 적어도 10^8 M $^{-1}$, 적어도 10^9 M $^{-1}$ 또는 적어도 10^{12} M $^{-1}$ 의 결합 친화도로 결합한다. 10^{-4} M 초과 K_D 값은 일반적으로 비특이적인 결합을 나타내는 것으로 고려된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 1가 Ig 서열은 500 mM 미만, 200 nM 미만, 10 nM 미만, 또는 500 pM 미만의 친화도로 원하는 항원에 결합한다.

[0037] K_D 는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로, SPR 분석은 리간드 (바이오센서 매트릭스 상의 표적 항원)와 피분석물 사이의 실시간 결합 상호작용을 예를 들어 비아코어 시스템 (파마시아 바이오센서(Pharmacia Biosensor); 뉴저지주 피스카타웨이)을 이용하여 측정한다. SPR 분석은 또한 피분석물을 고정시키고 리간드를 제시함으로써 수행될 수 있다. 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질과 항원 또는 항원 결정인자의 특이적 결합은 또한 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방식, 예를 들어 스캐차드(Scatchard) 분석 및/또는 경쟁 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정(RIA), 효소 면역검정(EIA) 및 샌드위치 경쟁 검정으로 결정될 수 있다.

[0038] 용어 "이중특이적"은 2개의 항원에 결합할 수 있는 본 개시내용의 융합 단백질을 지칭한다. 용어 "다가 융합 단백질"은 2개 이상의 항원 결합 부위를 포함하는 융합 단백질을 의미한다.

[0039] 용어 "다중-특이적 융합 단백질"은 2개 이상의 관련된 또는 관련이 없는 표적에 결합할 수 있는 본 개시내용의 융합 단백질을 지칭한다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에 융합된"은 전형적으로 2개의 (또는 그 초과) 코딩 서열이 단일의 연속적인 폴리펩티드로 전사 및 번역되도록 1개의 서열, 예를 들어 코딩 서열을 1개 이상의 제2 코딩 서열(들)과 같은 프레임으로 발현 벡터에 클로닝시킴으로써 1개 초과 서열을 조합하여 제조된 폴리펩티드를 지칭한다. 제조 기술에 의해 제조되는 것 외에도, 폴리펩티드의 부분들은 통상적인 폴리펩티드를 제조하기 위해 관련 기술

분야에 공지된 화학 반응 또는 다른 수단을 이용하여 서로 "에게 융합"될 수 있다.

- [0041] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "백터"는 발현계 (예를 들어, 숙주 세포 또는 시험관내 발현계)에 대한 코딩 정보를 전달하기 위해 사용되는 임의의 분자 (예를 들어, 핵산, 플라스미드 또는 바이러스)를 지칭한다. 백터의 한 유형은 "플라스미드"이며, 이는 추가의 DNA 세그먼트가 삽입될 수 있는 원형의 이중 가닥 DNA (dsDNA) 분자를 지칭한다. 백터의 또 다른 유형은 바이러스 백터이며, 추가의 DNA 세그먼트가 바이러스 게놈에 삽입될 수 있다. 특정한 백터는 그들이 도입되는 숙주 세포에서 자가 복제할 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 백터 및 에피솜 포유동물 백터). 다른 백터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 백터)는 숙주 세포로의 도입시에 숙주 세포의 게놈에 통합될 수 있고, 이로써 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정한 백터는 그들이 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 백터는 본원에서 "발현 백터"로 지칭된다.
- [0042] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "작동가능하게 연결된"은 플랭킹 서열의 배열을 지칭하며, 플랭킹 서열은 원하는 기능을 수행하도록 설정되거나 조립된다. 따라서, 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 플랭킹 서열은 코딩 서열의 복제, 전사 및/또는 번역을 유효하게 할 수 있다. 코딩 서열은 프로모터에 작동가능하게 연결되고, 예를 들어 프로모터는 해당 코딩 서열의 전사를 지시할 수 있다. 플랭킹 서열은 정확하게 기능하는 한 작동가능하게 연결되는 코딩 서열과 인접할 필요가 없다.
- [0043] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 발현 백터가 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 특정한 대상체 세포 뿐만 아니라, 이러한 세포의 자손을 지칭하는 것으로 의도된다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후속 세대에서 특정한 변형이 일어날 수 있기 때문에, 이러한 자손은 실제로 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 이러한 세포는 본원에서 사용된 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 여전히 포함된다. 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 발현시키기 위해 매우 다양한 숙주 세포 발현계, 예컨대 박테리아, 효모, 바쿨로바이러스, 및 포유동물 발현계 (뿐만 아니라 파지 디스플레이 발현계)가 사용될 수 있다.
- [0044] 본원에서 사용되고 특정한 분자에 적용된 바와 같이, 용어 "천연 발생"은 천연에서 발견되고 사람에게 의해 제작된 적이 없는 분자를 지칭한다. 유사하게, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비-천연 발생"은 천연에서 발견되지 않거나 또는 변형되거나 인공적으로 합성된 분자를 지칭한다.
- [0045] 본원에서 사용되고 특정한 분자에 적용된 바와 같이, 용어 "조작된"은, 예를 들어 분자가 그의 천연 발생 대응물과 달라지도록, 예컨대 돌연변이, 말단절단, 결실, 치환, 부가, 접합에 의해, 또는 일차 서열, 화학적 또는 3차원 구조, 화학적 시그니처, 폴딩 거동, 글리코실화 상태, 또는 분자의 임의의 다른 기여를 달리 변화시킴으로써 변형되거나 제작된 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0046] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 인간 및 동물 대상체를 포함한다.
- [0047] "장애"는 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 사용하는 치료로부터 이익을 얻을 것인 임의의 상태이다. "장애" 및 "상태"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0048] 본원에서 사용된 바와 같이, "보체-매개된 장애"는 보체 경로의 잘못된 조절, 예를 들어 보체 경로의 활성화 또는 저해에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 초래되는 장애, 또는 보체 경로의 하나 이상의 성분 또는 보체 경로에 의해 생성된 생성물에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 매개되는 장애를 지칭한다. 상기 용어는 또한 보체 경로의 하나 이상의 성분 또는 보체 경로에 의해 생성된 생성물에 의해 악화되는 장애를 지칭한다.
- [0049] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 치료적 치료 및 예방적 또는 방지용 조치 둘 다를 지칭한다. 이러한 치료를 필요로 하는 것들에는 장애를 가진 것들 뿐만 아니라 장애를 가질 위험이 있는 것들 또는 장애가 예방되어야 할 것들이 포함된다.
- [0050] 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들어 본원에 기재된 융합 단백질 또는 조작된 폴리펩티드의 "치료적으로 유효한" 양은, 투여될 때 질환 증상의 중증도에서의 감소 (예를 들어, 보체-매개된 장애와 연관된 장애의 증상에서의 감소, 질환 증상이 없는 기간의 빈도 및 지속시간에서의 증가, 또는 질환 발병으로 인한 손상 또는 불구의 예방을 일으키는 양이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 치료제의 치료 유효량은 용혈을 감소시키거나 또는 보체-매개된 장애의 증상을 개선시키는 양 (또는 다중 투여의 경우에 다양한 양)을 포함할 수 있다.
- [0051] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조성물" 또는 "치료적 조성물"은 환자에게 투여될 때 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화합물 또는 조성물을 지칭한다.
- [0052] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체" 또는 "생리학상 허용가능한 담체"는 본 개시내용의

조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 전달을 달성하거나 증강시키는데 적합한 하나 이상의 제형 물질을 지칭한다.

[0053] 본 개시내용의 하나 이상의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물과 관련하여 사용되는 용어 "치료 유효량"은 원하는 치료 결과를 생성하는데 충분한 양 또는 용량을 지칭한다. 더욱 구체적으로, 치료 유효량은 치료될 상태, 예를 들어 보체-매개된 장애와 연관된 임상적으로 정의된 병리학적 과정 중 하나 이상을 일부 기간 동안 억제하는데 충분한 본 개시내용의 하나 이상의 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질의 양이다. 치료 유효량은 사용되는 특정한 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질에 따라 달라질 수 있고, 치료될 환자 및 관련된 다양한 인자 및 상태 및 장애의 중증도에 따라 좌우된다.

[0054] 보체계

[0055] 보체계는 세포 및 바이러스 병원체의 침입에 대해 방어하기 위해 신체의 다른 면역계와 함께 작용한다. 혈장 단백질 및 막 보조인자의 복잡한 집합인 적어도 25가지 보체 단백질이 있다. 혈장 단백질은 척추동물 혈청에서 글로불린의 약 10%를 구성한다. 보체 성분은 일련의 복잡하지만 정밀한 효소 절단 및 막 결합 사건과 상호작용함으로써 그들의 면역 방어 기능을 달성한다. 생성된 보체 캐스케이드는 옵소닌성 면역조절 및 용해 기능을 갖는 생성물의 생성을 유도한다.

[0056] 보체 캐스케이드는 고전적 경로 (CP)인 렉틴 경로 또는 대안적인 경로 (AP)를 통해 진행될 수 있다. 렉틴 경로는 전형적으로 만노스-결합 렉틴 (MBL)과 높은 만노스 기질의 결합에 의해 개시된다. AP는 항체 비의존성일 수 있고, 병원체 표면 상의 특정한 분자에 의해 개시될 수 있다. CP는 전형적으로 표적 세포 상의 항원 부위의 항체 인식 및 결합에 의해 개시된다. 이들 경로는 C3 컨버타제에서 수렴되며, 여기서 보체 성분 C3이 활성화 프로테아제에 의해 절단되어 C3a 및 C3b를 생산한다.

[0057] 혈액의 혈장 분획에서 풍부한 보체 성분 C3의 자발적인 가수분해 또한 AP C3 컨버타제 개시를 유도할 수 있다. "틱오버(tickover)"로 공지된 이 과정은 C3에서 티오에스테르 결합의 자발적인 절단을 통해 일어나서 C3i 또는 C3(H₂O)를 형성한다. 틱오버는 활성화된 C3의 결합을 지원하고/거나 중성 또는 양의 전하 특징을 갖는 표면 (예를 들어, 박테리아 세포 표면)의 존재에 의해 용이해진다. C3(H₂O)의 형성은 혈장 단백질 인자 B의 결합을 가능하게 하고, 이는 인자 D가 인자 B를 Ba 및 Bb로 절단시키는 것을 가능하게 한다. Bb 단편은 C3에 결합된 채로 남아있어서, C3(H₂O)Bb를 함유하는 복합체- "유체상" 또는 "개시" C3 컨버타제를 형성한다. 소량만 생성되긴 하지만, 유체상 C3 컨버타제는 다중 C3 단백질을 C3a 및 C3b로 절단시킬 수 있고, C3b를 생성하여, 후속적으로 표면 (예를 들어, 박테리아 표면)에 공유 결합한다. 표면-결합된 C3b에 결합된 인자 B는 인자 D에 의해 절단되어 C3b, Bb를 함유하는 표면-결합된 AP C3 컨버타제 복합체를 형성한다.

[0058] AP C5 컨버타제 ((C3b)₂, Bb)는 제2 C3b 단량체를 AP C3 컨버타제에 부가할 때 형성된다. 제2 C3b 분자의 역할은 C5에 결합하여, Bb에 의한 절단을 위해 그를 제시하는 것이다. AP C3 및 C5 컨버타제는 삼합체성 단백질 프로퍼딘의 부가에 의해 안정화된다. 그러나, 프로퍼딘 결합은 기능하는 대안적인 경로 C3 또는 C5 컨버타제를 형성하기 위해 필요하지는 않다.

[0059] CP C3 컨버타제는 C1q, C1r 및 C1s의 복합체인 보체 성분 C1과 표적 항원 (예를 들어, 미생물 항원)에 결합된 항체의 상호작용시에 형성된다. C1의 C1q 부분과 항체-항원 복합체의 결합은 C1r을 활성화시키는 C1에서 형태적 변화를 야기한다. 이어서, 활성화 C1r은 C1-회합된 C1s를 절단하여, 활성화 세린 프로테아제를 생성한다. 활성화 C1s는 보체 성분 C4를 C4b 및 C4a로 절단시킨다. C3b와 마찬가지로, 새로 생성된 C4b 단편은 표적 표면 (예를 들어, 미생물 세포 표면) 상에서 적합한 분자와의 아마이드 또는 에스테르 결합을 용이하게 형성하는 고반응성 티올을 함유한다. C1s는 또한 보체 성분 C2를 C2b 및 C2a로 절단시킨다. C4b 및 C2a에 의해 형성된 복합체는 CP C3 컨버타제이며, 이는 C3을 C3a 및 C3b로 가공할 수 있다. CP C5 컨버타제 (C4b, C2a, C3b)는 C3b 단량체를 CP C3 컨버타제에 첨가할 때 형성된다.

[0060] C3 및 C5 컨버타제에서 그의 역할 외에도, C3b는 또한 항원-제시 세포, 예컨대 대식세포 및 수지상 세포의 표면에 존재하는 보체 수용체와의 상호작용을 통해 옵소닌으로서 기능한다. C3b의 옵소닌 기능은 일반적으로 보체계의 가장 중요한 항감염성 기능 중 하나인 것으로 고려된다. C3b 기능을 차단하는 유전적 병변을 가진 환자는 매우 다양한 병원성 유기체에 의해 감염되기 쉬운 반면에, 보체 캐스케이드 순서에서 후반에 병변을 가진 환자, 즉, C5 기능을 차단하는 병변을 가진 환자는 나이세리아(*Neisseria*) 감염에만 더 걸리기 쉽고, 이어서 다소 더 걸리기 쉬운 경향이 있는 것으로 확인되었다.

- [0061] AP 및 CP C5 컨버터제는 C5를 C5a 및 C5b로 절단시킨다. C5의 절단은 강력한 아나필라톡신 및 화학주성 인자인 C5a, 및 용해성 말단 보체 복합체인 C5b-9의 형성을 가능하게 하는 C5b를 방출시킨다. C5b는 C6, C7 및 C8과 조합하여, 표적 세포의 표면에서 C5b-8 복합체를 형성한다. 몇몇 C9 분자와 결합시, 막 공격 복합체 (MAC, C5b-9, 말단 보체 복합체 ("TCC"))가 형성된다. 충분한 개수의 MAC가 표적 세포 막에 삽입될 때, 그들이 생성하는 개구부 (MAC 공극)는 표적 세포의 신속한 삼투성 용해를 매개한다.
- [0062] 적절하게 기능하는 보체계는 감염 미생물에 대해 강력한 방어를 제공하는 반면에, 보체 경로의 부적절한 조절 또는 활성화는 예를 들어 류마티스성 관절염 (RA); 낭창성 신염; 천식; 허혈-재관류 손상; 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS); 고밀도 침착 질환 (DDD); 발작성 야간 헤모글로빈뇨증 (PNH); 황반 변성 (예를 들어, 연령-관련 황반 변성 (AMD)); 용혈, 상승된 간 효소 및 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군; 길랑-바레 증후군 (GBS); 단백질-소실 장병증 (예를 들어, CHAPLE 증후군); 중증 근무력증 (MG); 지속 척수염 (NMO); 조혈 줄기 세포 이식후 혈전성 미소혈관증 (HSCT-이후-TMA); 골수 이식후 TMA (BMT-이후 TMA); 디고스 질환; 고세 질환; 사구체신염; 혈전성 혈소판감소성 자반병 (TTP); 자연 유산; 저면역 맥관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 다발성 경화증 (MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근 경색, 심폐 우회술 및 혈액투석으로 인한 손상을 비롯하여 다양한 장애의 발병에 연루되었다 (Holers, V., *Immunol. Rev.*, 223:300-16, 2008). 보체 활성화의 하향조절은 다양한 동물 모델에서 몇몇 질환 징후를 치료하는데 효과적인 것으로 입증되었다 (Rother, R. *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 25:1256-64, 2007; Wang, Y. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:8563-8, 1996; Wang, Y. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:8955-9, 1995; Rinder, C. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 96:1564-72, 1995; Kroshus, T. *et al.*, *Transplantation*, 60:1194-202, 1995; Homeister, J. *et al.*, *J. Immunol.*, 150:1055-64, 1993; Weisman, H. *et al.*, *Science*, 249:146-51, 1990; Amsterdam, E. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 268:H448-57, 1995; 및 Rabinovici, R. *et al.*, *J. Immunol.*, 149:1744-50, 1992).
- [0063] 인간 혈청 알부민 및 신생아 Fc 수용체
- [0064] 인간 혈청 알부민 (HSA)에 결합하여 치료 관련 단백질의 반감기를 증가시킬 수 있는 폴리펩티드가 기재된다 (WO 91/01743, WO 01/45746 및 WO 02/076489). 그러나, 기재된 펩티드 모이어티는 인간에서 치료제로 사용하기에 바람직하지 않은 박테리아 또는 합성 기원이다. WO 04/041865는 단백질의 반감기를 증가시키기 위해 다른 단백질 (예컨대 원하는 표적에 대한 하나 이상의 다른 sdAb)에 연결될 수 있는 혈청 알부민에 대한 (특히 HSA에 대한) 단일-도메인 항체 (sdAb 또는 나노바디즈(Nanobodies)[®])를 기재한다.
- [0065] "브람벨(Brambell) 수용체"로도 명명되는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)는 순환에서 알부민의 수명을 연장시키는 것을 수반한다 (Chaudhury, C. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 3:315-22, 2003). FcRn은 3개의 세포외 도메인을 갖는 43 kDa α 쇄에 비공유적으로 결합된 β 2-마이크로글로불린 (β 2m)으로 이루어진 가용성 경쇄, 막경유 영역 및 약 50개 아미노산의 세포질 꼬리로 이루어진 내재성 막 당단백질이다. 세포질 꼬리는 수용체의 내재화에 연루된 디뉴클레오티드 모티프 엔도시토시스 신호를 함유한다. α 쇄는 단백질의 비-고전적인 MHC I 패밀리의 구성원이다. β 2m과 α 쇄의 회합은 FcRn의 정확한 폴딩에 결정적이며, 엔도솜으로 가기 위한 소포체 및 세포 표면에 존재한다.
- [0066] FcRn의 전반적인 구조는 클래스 I 분자와 유사하다. α -1 및 α -2 영역은 MHC I 분자에서의 펩티드 틸새와 매우 밀접하게 닮은 2개의 역평행 α -나선 위에 놓인 단일 β -시트를 형성하는 8개의 역평행 가닥으로 구성된 플랫폼과 닮았다. Pro162의 존재에 의해 도입된 나선에서의 과단으로 인해 α -1 나선의 전반적인 재배치 및 α -2 나선의 C-말단 부분의 굽힘 때문에, FcRn 나선은 매우 근접하여 펩티드 결합을 차단한다. FcRn의 Arg164의 측쇄는 또한 펩티드 N-말단과 MHC 포켓의 잠재적인 상호작용을 차단한다. 추가로, α -1과 α -2 나선 사이의 염브릿지 및 소수성 상호작용 또한 그루브 폐쇄에 기여할 수 있다. 따라서, FcRn은 항원 제시에 참여하지 않고, 펩티드 틸새가 비어있다.
- [0067] FcRn은 IgG에 결합하여, 그를 모체 순환으로부터 태반 합포체 영양세포를 가로질러 태아 순환으로 운반시키고, 성인에서 IgG를 분해로부터 보호한다. 항상성 외에도, FcRn은 조직에서 IgG의 트랜스시토시스를 조절한다. FcRn은 상피 세포, 내피 세포 및 간세포에서 국지화된다.
- [0068] HSA는 FcRn에 결합하여 IgG와 3분자 복합체를 형성한다. 알부민 및 IgG 둘 다 FcRn 상의 구별되는 부위에 비협조적으로 결합한다. 인간 FcRn과 세파로스-HSA 및 세파로스-hIgG의 결합은 pH 의존성이며, pH 5에서 최대이고, pH 7 내지 pH 8에서는 검출가능하지 않다. FcRn이 IgG에 결합하는 것과 동일한 pH-의존성 방식으로 알부민에 결합한다는 관찰은, 알부민이 FcRn과 상호작용하여 분해로부터 보호되는 메카니즘이 IgG와 동일하고, FcRn과 유

사한 pH-민감성 상호작용을 통해 매개됨을 시사한다. 개별 HSA 도메인이 고정된 가용성 hFcRn에 결합하는 능력을 측정하기 위한 표면 플라즈몬 공명을 이용하여, FcRn 및 알부민이 IgG 결합 부위와 구별되는 부위 상에서 pH-의존성 방식으로 알부민의 D-III 도메인을 통해 상호작용하는 것으로 확인되었다 (Chaudhury, C. *et al.*, *Biochemistry*, 45:4983-90, 2006).

[0069] 조작된 폴리펩티드는 보체 C5 또는 혈청 알부민에 특이적으로 결합한다

[0070] 보체 성분 C5 또는 혈청 알부민에 결합할 수 있거나 또는 달리 회합할 수 있는 Ig 서열, 예를 들어 Ig 가변 도메인 서열을 포함하는 조작된 폴리펩티드가 본원에 기재된다. 본원에 기재된 조작된 폴리펩티드가 혈청 알부민 분자에 결합하거나 또는 달리 회합할 때 혈청 알부민 분자와 FcRn의 결합이 폴리펩티드가 결합하지 않을 때의 혈청 알부민 분자와 FcRn의 결합에 비해 유의하게 감소되거나 억제되지 않는 방식으로, 조작된 폴리펩티드가 혈청 알부민에 특이적으로 결합할 수 있다. 이 실시양태에서, "유의하게 감소되거나 억제되지 않는"은 FcRn에 대한 혈청 알부민의 결합 친화도 (적합한 검정, 예를 들어 SPR을 이용하여 측정됨)가 50% 초과로, 또는 30% 초과로, 또는 10% 초과로, 또는 5% 초과로 감소되지 않거나, 또는 전혀 감소되지 않음을 의미한다. 이 실시양태에서, "유의하게 감소되거나 억제되지 않는"은 또한 혈청 알부민 분자의 반감기가 유의하게 감소되지 않는 것을 의미한다. 특히, 조작된 폴리펩티드는 혈청 알부민과 FcRn의 결합을 수반하지 않는 혈청 알부민 상의 아미노산 잔기에 결합할 수 있다. 더욱 특히, 조작된 폴리펩티드는 혈청 알부민의 도메인 III의 일부를 형성하지 않는 혈청 알부민의 아미노산 잔기 또는 서열에 결합할 수 있고, 예를 들어, 조작된 폴리펩티드는 도메인 I 및/또는 도메인 II의 일부를 형성하는 혈청 알부민의 아미노산 잔기 또는 서열에 결합할 수 있다.

[0071] 일부 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 sdAb이거나 또는 sdAb로서 사용하기에 적합하고, 따라서 중쇄 가변 도메인 서열 또는 경쇄 가변 도메인 서열일 수 있고, 특정 실시양태에서, 중쇄 항체의 중쇄 가변 도메인 서열이다. 조작된 폴리펩티드가 단일 도메인인, 중쇄 항체로부터의 중쇄 가변 도메인 서열인 경우에, 이러한 서열은 VH 또는 V_H 항체, VH 또는 V_H 항체 단편, 또는 VH 또는 V_H 도메인으로 지칭될 수 있다.

[0072] "중쇄 항체"는 2개의 중쇄로 이루어지고, 통상적인 항체에서 발견되는 2개의 경쇄가 결합된 항체를 지칭한다. 낙타과 (낙타아목(*Tylopoda*))에서 현재 유일하게 살아있는 패밀린인 생물학적 패밀리 낙타과(*Camelidae*)의 구성원; 현존하는 낙타과에는 단봉 낙타, 쌍봉 낙타, 야생 또는 야성 낙타, 라마, 알파카, 비쿠냐 및 파나코가 포함됨)는 단일쇄 VH 항체를 갖는 유일한 포유동물이다. 낙타과에서 항체의 약 50%는 중쇄 항체이고, 다른 50%는 보통의 또는 통상적인 포유동물 중쇄/경쇄 항체 유형이다.

[0073] "VH 도메인"은 통상적인 4개쇄 항체에 존재하는 중쇄 가변 도메인 (본원에서 "VH 도메인"으로 지칭됨) 및 통상적인 4개쇄 항체로 존재하는 경쇄 가변 도메인 (본원에서 "VL 도메인"으로 지칭됨)과는 구별되는, 천연 발생 중쇄 항체에 존재하는 가변 도메인을 지칭한다.

[0074] VH 도메인은 단리된 VH 도메인 (뿐만 아니라 VH 도메인을 기반으로 하고 이들 구조적 특징 및 기능적 성질을 천연 발생 VH 도메인과 공유하는 sdAb) 및 기능적 항원 결합 도메인 또는 단백질로서 사용하기에 매우 유리한 VH 도메인을 함유하는 단백질을 이루는 수많은 독특한 구조적 특징 및 기능적 성질을 갖는다. 예를 들어, VL의 존재 없이 항원에 결합하는 VH 도메인, 및 sdAb는 단일의 비교적 작은 기능적 항원 결합 구조 단위, 도메인 또는 단백질로서 기능할 수 있다. 이들 분자의 작은 크기는 VH 도메인이 통상적인 4개-쇄 항체의 VH 및 VL 도메인과 구별되게 한다. 단일 항원-결합 단백질로서 또는 항원-결합 도메인으로서 (예를 들어, 더 큰 단백질 또는 폴리펩티드의 일부로서) VH 도메인 및 sdAb의 사용은 통상적인 VH 및 VL 도메인, 뿐만 아니라 scFv 또는 통상적인 항체 단편 (예컨대 Fab 또는 F(ab')₂ 단편)의 사용에 비해 수많은 유의한 이점을 제공한다. 예를 들어, 2개의 별개의 도메인이 존재할 필요가 없을 뿐만 아니라, 이들 두 도메인이 특정한 공간적 배위 및 배치로 존재할 필요가 없도록 (예를 들어, scFv에서와 같이 특이적 링커의 사용을 통해), 높은 친화도 및 높은 선택성으로 항원에 결합하기 위해서는 단일 도메인만이 필요하다. VH 도메인 및 sdAb는 또한 단일 유전자로부터 발현될 수 있고, 번역후 폴딩 또는 변형을 필요로 하지 않는다. VH 도메인 및 sdAb는 다가 및 다중-특이적 포맷으로 용이하게 조작될 수 있다. VH 도메인 및 sdAb는 또한 고도로 가용성이고, 응집하는 경향이 없으며 (Ward, E. *et al.*, *Nature*, 341:544-6, 1989), 이들은 열, pH, 프로테아제 및 다른 변성 작용제 또는 조건에 대해 고도로 안정적이다 (Ewert, S. *et al.*, *Biochemistry*, 41:3628-36, 2002). VH 도메인 및 sdAb는 심지어 생산을 위해 필요한 규모에서도 제조하기가 비교적 용이하고 저렴하다. 예를 들어, VH 도메인, sdAb, 및 VH 도메인 또는 sdAb를 포함하는 폴리펩티드는 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 미생물 발효에 의해 생성될 수 있고, 예를 들어 통상적인 항체 단편에서와 같이 포유동물 발현계의 사용을 필요로 하지 않는다. VH 도메인 및 sdAb는 통상적인 4개-쇄 항체 및 그의 항원-결합 단편과 비교하여 비교적 소형이고 (대략 15 kDa, 또는 통상적인

IgG에 비해 10배 작음), 따라서 통상적인 4개-쇄 항체 및 그의 항원-결합 단편에 비해 조직 (고형 종양 및 다른 고밀도 조직을 비롯하여 이에 제한되지 않음)으로의 보다 높은 침투를 나타낸다. VHH 도메인 및 sdAb는 (예를 들어, 그들의 연장된 CDR3 루프로 인해) 소위 "공동(cavity)-결합" 성질을 나타낼 수 있고, 통상적인 4개-쇄 항체 및 그의 항원-결합 단편에 의해서는 접근 불가능한 표적 및 에피토프에 접근할 수 있다. 예를 들어, VHH 도메인 및 sdAb가 효소를 억제할 수 있는 것으로 확인되었다 (WO 97/49805; Transue, T. *et al.*, *Proteins*, 32:515-22, 1998; Lauwereys, M. *et al.*, *EMBO J.*, 17:3512-20, 1998).

[0075] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단일-도메인 항체" 또는 "sdAb"는 단일의 단량체성 가변 항체 도메인으로 이루어진 항체 또는 그의 단편이다. 이는 특정한 생물학적 공급원 또는 특정한 제조 방법으로 제한되지 않는다. sdAb는 예를 들어 (1) 천연 발생 중쇄 항체의 VHH 도메인을 단리함으로써; (2) 천연 발생 VHH 도메인을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 발현시킴으로써; (3) 천연 발생 VHH 도메인을 "인간화"시키거나 또는 이러한 인간화 VHH 도메인을 코딩하는 핵산을 발현시킴으로써; (4) 임의의 동물 중, 특히 포유동물의 종, 예컨대 인간으로부터의 천연 발생 VH 도메인을 "낙타화"시킴으로써 또는 이러한 낙타화 VH 도메인을 코딩하는 핵산을 발현시킴으로써; (5) "도메인 항체" ("Dab")를 "낙타화"시킴으로써 또는 이러한 낙타화 VH 도메인을 코딩하는 핵산을 발현시킴으로써; (6) 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질을 제조하기 위한 합성 또는 반합성 기술을 이용함으로써; (7) 핵산 합성을 위한 기술을 이용하여 sdAb를 코딩하는 핵산을 제조한 후, 이렇게 수득된 핵산을 발현시킴으로써; 및/또는 (8) 상기 중 임의의 조합에 의해 수득될 수 있다.

[0076] 예를 들어, 본원에 기재된 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질은 예를 들어 천연 발생 VHH 서열의 아미노산 서열에 있는 1개 이상의 아미노산 잔기를 인간으로부터의 VH 도메인에서 상응하는 위치에서 발생하는 아미노산 잔기 중 1개 이상으로 교체함으로써 "인간화"된 천연 발생 VHH 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0077] 예를 들어, 본원에 기재된 조작된 폴리펩티드 또는 융합 단백질은 천연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열에 있는 1개 이상의 아미노산 잔기를 예를 들어 낙타과 항체로부터의 VHH 도메인에서 상응하는 위치에서 발생하는 아미노산 잔기 중 1개 이상으로 교체함으로써 "낙타화"된 천연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이는 관련 기술분야에 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 이러한 낙타화는 VH-VL 계면에 존재하는 아미노산 위치 및 소위 "낙타과 특징 잔기"에서 우세하게 발생할 수 있다 (WO 94/04678). 낙타화 서열을 생성하거나 설계하기 위해 모 서열 및 출발 물질로서 사용되는 VH 도메인 또는 서열은 예를 들어 포유동물로부터의 VH 서열, 특정 실시양태에서 인간의 VH 서열일 수 있다. 그러나, 이러한 낙타화 서열이 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방식으로 수득될 수 있고, 따라서 천연 발생 모 VH 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수득된 폴리펩티드로 엄격하게 제한되지 않는다는 것을 주목해야 한다.

[0078] "인간화" 및 "낙타화" 둘 다 천연 발생 VHH 도메인 또는 V_H 도메인을 각각 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공하는 다음, 새로운 뉴클레오타이드 서열이 인간화 또는 낙타화 서열을 각각 코딩하도록, 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 방식으로 뉴클레오타이드 서열에서 1개 이상의 코돈을 변화시킴으로써 수행될 수 있다. 또한, 천연 발생 VHH 도메인 또는 VH 도메인의 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 기반으로 하여, 원하는 인간화 또는 낙타화 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 관련 기술분야에 공지된 핵산 합성 기술을 이용하여 새로 설계하고 합성할 수 있으며, 그 후에 이렇게 수득된 뉴클레오타이드 서열을 관련 기술분야에 공지된 방식으로 발현시킬 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 C5 상에서 에쿨리주맵과 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하거나 또는 C5에서 C5a 및 C5b로의 절단을 방지하는 C5 상의 에피토프에 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12의 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 그의 단편을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:2에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:3에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:4에

제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:5에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:6에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:7에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:8에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:9에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:10에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:11에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:12에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0080] 또 다른 실시양태에서, 인간 보체 성분 C5에 결합하는 조작된 폴리펩티드가 제공되며, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 단편으로 이루어진다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:3에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:4에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:5에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:6에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:7에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:8에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:9에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:10에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:11에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:12에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0081] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 폴리펩티드는 3개의 상보성 결정 영역, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하고, CDR1은 서열식별번호:13-17의 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 서열식별번호:13-17과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하고; CDR2는 서열식별번호:18 또는 19의 아미노산 서열 또는 서열식별번호:18 또는 19와 적어도 90% 동일한 서열을 포함하고; CDR3은 서열식별번호:20 또는 21의 아미노산 서열 또는 서열식별번호:20 또는 21과 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0082] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34의 아미노산 서열 중 어느 하나, 또는 그의 단편을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34의 아미노산 서열 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:22에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:23에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:24에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:25에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:26에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:27에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:28에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:29에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:30에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:31에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열

을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:32에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:33에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:34에 제시된 아미노산 서열 또는 그와 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0083] 또 다른 실시양태에서, 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 및 그의 단편으로 이루어진다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:22에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:23에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:24에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:25에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:26에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:27에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:28에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:29에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:30에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:31에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:32에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:33에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 서열식별번호:34에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다.

[0084] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 제공하며, 상기 폴리펩티드는 3개의 상보성 결정 영역, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하고, CDR1은 서열식별번호:35-43의 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 서열식별번호:35-43과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하고; CDR2는 서열식별번호:44-51의 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 서열식별번호:44-51과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하고; CDR3은 서열식별번호:52-63의 아미노산 서열 중 어느 하나 또는 서열식별번호:52-63과 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0085] 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드는 예를 들어 인간 혈청 알부민 상에서 A1b1과 동일한 에피토프 (AVQLVESGGG LVQPGNSRLR SCAASGFTFR SFGMSWVRQA PGKEPEWVSS ISGSGSDTLY ADSVKGRFTI SRDRAKTTLY LQMNSLKPED TAVYYCTIGG SLRSRSGGTQ VTVSS; 서열식별번호:149)에 특이적으로 결합한다. 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드는 A1b1과 인간 혈청 알부민의 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0086] 조작된 폴리펩티드가 Ig를 포함할 때, Ig의 적합한 단편, 예컨대 Ig 가변 도메인 또한 전체 Ig 대신에 사용될 수 있다.

[0087] 주어진 이뮤노글로불린 가변 도메인 내로부터 CDR을 확인하기 위한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다 (Wu, T. & Kabat, E., *J. Exp. Med.*, 132:211-50, 1970; Clothia, C. *et al.*, *Nature*, 342:877-83, 1989; Al-Lazikani, B. *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 273:927-48, 1997; 및 Ofra, Y. *et al.*, *J. Immunol.*, 181:6230-35, 2008).

[0088] 보체 성분 C5 및 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 융합 단백질

[0089] 알부민 및 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 조작된 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이 본원에서 기재되며, 조작된 폴리펩티드는 직접적으로 연결되거나 또는 1개 이상의 적합한 링커 또는 스페이서를 통해 연결된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "펩티드 링커"는 융합 단백질(들)의 조작된 폴리펩티드들 사이에 삽입되거나 또는 포함된 1개 이상의 아미노산 잔기를 지칭한다. 펩티드 링커는 예를 들어 융합 단백질의 조작된 폴리펩티드들 사이의 전이에서 서열 수준으로 삽입되거나 또는 포함될 수 있다. 링커에서 아미노산 잔기의 동일성 및 서열은 원하는 이차 구조에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 글리신, 세린 및 알라닌은 최대 가요성을 갖는 링커에 대해 유용하다. 임의의 아미노산 잔기는, 원하는 성질에 따라 필요한 경우 더 큰 펩티드 링커를 구축하기 위해, 제1 아미노산 잔기와 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1개 이상의 다른 아미노산 잔기와 조합되어 링커로서 고려될 수 있다. 다른 실시양태에서, 링커는 GGGGAGGGGAGGGGS (서열식별번호:102)이다. 다른 실시양태에서, 링커는 GGGGSGGGGSGGGGS (서열식별번호:103)이다. 본원에 기재된 융합 단백질을 생성하는데 적합한 추가의 펩티드 링커에는 예를 들어 G_4S (서열식별번호:104), $(G_4S)_2$ (서열식별번호:105), $(G_4S)_3$ (서열식별번호:106), $(G_4S)_4$ (서열식별번호:107), $(G_4S)_5$ (서열식별번호:108), $(G_4S)_6$ (서열식별번호:109), $(EAAAK)_3$ (서열식

별번호:110), PAPAP (서열식별번호:111), G₄SPAPAP (서열식별번호:112), PAPAPG₄S (서열식별번호:113), GSTSGKSSEGGK (서열식별번호:114), (GGGDS)₂ (서열식별번호:115), (GGGES)₂ (서열식별번호:116), GGGDSGGGS (서열식별번호:117), GGGASGGGS (서열식별번호:118), GGGESGGGS (서열식별번호:119), ASTKGP (서열식별번호:120), ASTKGPSVFPLAP (서열식별번호:121), G₃P (서열식별번호:122), G₇P (서열식별번호:123), PAPNLLGGP (서열식별번호:124), G₆ (서열식별번호:125), G₁₂ (서열식별번호:126), APELPGGP (서열식별번호:127), SEPQPQPG (서열식별번호:128), (G₃S₂)₃ (서열식별번호:129), GGGGGGGGGSGGS (서열식별번호:130), GGGSGGGGGGGGS (서열식별번호:131), (GGSSS)₃ (서열식별번호:132), (GS₄)₃ (서열식별번호:133), G₄A(G₄S)₂ (서열식별번호:134), G₄SG₄AG₄S (서열식별번호:135), G₃AS(G₄S)₂ (서열식별번호:136), G₄SG₃ASG₄S (서열식별번호:137), G₄SAG₃SG₄S (서열식별번호:138), (G₄S)₂AG₃S (서열식별번호:139), G₄SAG₃SAG₃S (서열식별번호:140), G₄D(G₄S)₂ (서열식별번호:141), G₄SG₄DG₄S (서열식별번호:142), (G₄D)₂G₄S (서열식별번호:143), G₄E(G₄S)₂ (서열식별번호:144), G₄SG₄EG₄S (서열식별번호:145) 및 (G₄E)₂G₄S (서열식별번호:146)가 포함된다. 관련 기술분야의 기술자는 예를 들어 번역후 변형, 예를 들어 글리코실화, 예를 들어 크실로실화를 감소시키거나 또는 제거하기 위해 링커를 선택할 수 있다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 적어도 2개의 sdAb, Dab, VHH 항체, VHH 항체 단편, 또는 이들의 조합물을 포함하며, sdAb, Dab, VHH 항체, 또는 VHH 항체 단편 중 적어도 하나는 알부민에 대한 것이고, sdAb, Dab, VHH 항체, 또는 VHH 항체 단편 중 하나는 보체 성분 C5에 대한 것이어서, 생성된 융합 단백질은 다가 또는 다중-특이적이다. 결합 도메인 또는 모이어티는 예를 들어 HSA, 시노폴구스 원숭이 혈청 알부민, 인간 C5 및/또는 시노폴구스 원숭이 C5에 대한 것일 수 있다.

[0090] 일부 실시양태에서, 융합 단백질의 알부민-결합 도메인의 C-말단 잔기는 직접적으로 또는 펩티드를 통해 보체 성분 C5 결합 도메인의 N-말단 잔기에 융합될 수 있다. 다른 실시양태에서, 융합 단백질의 보체 성분 C5 결합 도메인의 C-말단 잔기는 직접적으로 또는 펩티드를 통해 알부민-결합 도메인의 N-말단 잔기에 융합될 수 있다.

[0091] 일부 실시양태에서, 융합 단백질은 서열식별번호:1-12의 아미노산 서열 또는 그의 단편을 포함하는 보체 성분 C5 결합을 포함하고; 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34의 아미노산 서열 또는 그의 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리펩티드는 서열식별번호:1-12 중 임의의 것에 제시된 아미노산 서열로부터 유래되고, 제2 폴리펩티드는 서열식별번호:22-34 중 임의의 것에 제시된 아미노산 서열로부터 유래된다. 인간 보체 성분 C5-결합 도메인은 예를 들어 서열식별번호:5 또는 11의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 알부민-결합 도메인은 예를 들어 서열식별번호:26의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 서열식별번호:64-95의 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 융합 단백질을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 서열식별번호:93의 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 서열식별번호:77의 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 서열식별번호:96-101의 아미노산 서열 중 어느 하나를 갖는 융합 단백질을 제공한다.

[0092] 본원에 개시된 융합 단백질은 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 적어도 하나의 핵산 분자를 숙주 세포에서 발현시킴으로써 제조될 수 있다. 숙주 세포는 포유동물, 식물 또는 미생물 기원일 수 있다. 공지된 포유동물 숙주 세포 외에도, 효모 숙주 세포, 예를 들어 피치아 파스토리스, 사카로마이세스 세레비지아에(*Saccharomyces cerevisiae*), 및/또는 식물 숙주 세포가 사용될 수 있다.

[0093] 보체 C5 또는 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드, 또는 그의 융합 단백질을 포함하는 치료적 조성물, 및 그의 투여

[0094] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어지는 조작된 폴리펩티드를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의적으로 1개 이상의 적합한 링커 또는 스페이서를 통해 적어도 1개의 치료적 또는 표적화 모이어티에 연결된 본 개시내용의 적어도 하나의 조작된 폴리펩티드를 포함하거나 또는 그로 이루어진 융합 단백질 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질을 제공한다.

[0095] 본 개시내용은 추가로 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드, 또는 이러한 조작된 폴리펩티드를 포함하거나 또는 그로 이루어진 융합 단백질 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질, 또는 이러한 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물의 치료적 용도에 관한 것이다.

[0096] 일부 실시양태에서, 치료적 또는 표적화 모이어티는 예를 들어 적어도 하나의 sdAb, Dab, VHH 또는 그의 단편

(들)을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드는 적어도 2종의 sdAb, Dab, VHH 항체, VHH 항체 단편, 또는 이들의 조합물(들)을 포함하는 다가 및/또는 다중-특이적 융합 단백질이다.

[0097] 일부 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 마우스 혈청 알부민에 대한 친화도에 비해 더 높은 HSA에 대한 친화도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 마우스 혈청 알부민에 대한 친화도에 비해 더 높은 시노물구스 원숭이 혈청 알부민에 대한 친화도를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 시노물구스 원숭이 혈청 알부민에 대한 친화도에 비해 더 높은 HSA에 대한 친화도를 나타낸다.

[0098] 일부 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 마우스 C5에 대한 친화도에 비해 더 높은 인간 C5에 대한 친화도를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 마우스 C5에 대한 친화도에 비해 더 높은 시노물구스 원숭이 C5에 대한 친화도를 나타낸다. 다른 실시양태에서, 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 시노물구스 원숭이 C5에 대한 친화도에 비해 더 높은 인간 C5에 대한 친화도를 나타낸다.

[0099] 본원에 기재된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 항체 치료제 또는 다른 치료제와 비교할 때 예를 들어 개선된 치료적 성질, 예를 들어 증가된 효능, 생체이용률, 반감기 또는 다른 치료적으로 바람직한 성질을 나타낼 수 있다. 한 실시양태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 본원에 개시된 적어도 하나의 조작된 폴리펩티드 및 적어도 하나의 치료제 또는 표적화 모이어티를 포함한다. 이러한 융합 단백질에서, 융합 단백질은 치료적 결합 도메인 단독에 비해 예를 들어 증가된 반감기를 나타낼 수 있다. 일반적으로, 이러한 융합 단백질은 상응하는 치료제 또는 표적화 모이어티 단독의 반감기에 비해 적어도 1.5배, 또는 적어도 2배, 또는 적어도 5배, 또는 적어도 10배, 또는 20배 초과로 더 높은 반감기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 상응하는 치료제 또는 표적화 모이어티의 반감기와 비교할 때 1 시간 초과, 2 시간 초과, 6 시간 초과, 또는 12 시간 초과만큼 증가된 반감기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 1 시간 초과, 2 시간 초과, 6 시간 초과, 12 시간 초과, 약 1 일, 약 2 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 3 주, 또는 2 개월 이하인 반감기를 갖는다.

[0100] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "반감기"는 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질의 혈청 농도가 예를 들어 생리학적 메카니즘에 의한 분자의 분해 및/또는 분자의 클리어런스 또는 격리의 결과로서 생체 내에서 50%만큼 감소되는데 걸리는 시간을 지칭한다. 반감기의 약동학적 분석 및 측정을 위한 방법은 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다.

[0101] 하나 이상의 VHH 항체를 함유하는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질 및 그의 제조에 대한 일반적인 기재는 공지되어 있다 (Els Conrath, K. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 276:7346-50, 2001; Muyldermans, S., *J. Biotechnol.*, 74:277-302 2001; 국제 공개 번호 WO 96/34103, WO 99/23221 및 WO 04/041865).

[0102] 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 예를 들어 하나 이상의 요소, 예컨대 발현 벡터를 포함하는 구축물로부터 발현되거나 또는 그와 회합될 수 있다 (WO 04/041862).

[0103] 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 예를 들어 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 단리된 숙주 세포에서 발현될 수 있다. 적합한 숙주 세포에는 포유동물 및 효모 세포가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0104] 본원에 개시된 치료제 또는 제약 조성물은 투여 방식에 따라 적합하게 선택된 제약상 또는 생리학상 허용가능한 제형 작용제와의 혼합물로서 본원에 개시된 하나 이상의 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질의 치료 유효량을 포함할 수 있다. 허용가능한 제형 물질은 바람직하게는 사용되는 용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이다.

[0105] 허용가능한 제형 물질은 예를 들어 조성물의 pH, 삼투압 농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 해리 또는 방출 속도, 흡수, 또는 침투를 변형시키거나, 유지하거나 또는 보존하기 위해 사용될 수 있다. 허용가능한 제형 물질에는 아미노산 (예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌, 또는 리신), 향미생물제, 향산화제 (예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨, 또는 아황산수소나트륨), 완충제 (예컨대 보레이트, 비카르보네이트, Tris-HCl, 시트레이트, 포스페이트, 또는 다른 유기 산), 벌크화제 (예컨대 만니톨 또는 글리신), 킬레이팅제 (예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)), 착화제 (예컨대 카페인, 폴리비닐피

폴리돈, 베타-시클로텍스트린, 또는 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린), 충전제, 단당류, 이당류, 및 다른 탄수화물 (예컨대 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린), 단백질 (예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 이뮤노글로불린), 착색제, 향미제 및 희석제, 유화제, 친수성 중합체 (예컨대 폴리비닐피롤리돈), 저분자량 폴리펩티드, 염-형성 반대이온 (예컨대 나트륨), 보존제 (예컨대 염화벤즈알코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산, 또는 과산화수소), 용매 (예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜), 당 알콜 (예컨대 만니톨 또는 소르비톨), 현탁화제, 계면활성제 또는 습윤제 (예컨대 플루로닉; PEG; 소르비탄 에스테르; 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80; 트리톤; 트로메타민; 레시틴; 콜레스테롤 또는 킬록사팔), 안정성 증강제 (예컨대 수크로스 또는 소르비톨), 장성 증강제 (예컨대 알칼리 금속 할로겐화물 - 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨 - 또는 만니톨 소르비톨), 전달 비히클, 희석제, 부형제 및/또는 제약학적 아주반트가 포함되나 이에 제한되지 않는다 (예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Ed., A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company 1990), 및 그 이후판 참고, 이들은 본원에 참고로 포함됨).

- [0106] 기술자는 예를 들어 의도된 투여 경로, 전달 방식, 및 원하는 용량에 따라 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질을 포함하는 제약 조성물을 개발할 수 있다.
- [0107] 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질이 예를 들어 증가된 반감기를 나타낼 수 있기 때문에, 일부 실시양태에서 이들은 순환으로 투여될 수 있다. 따라서, 이들은 임의의 적합한 방식으로, 예컨대 정맥내로, 피하로, 주사 또는 주입을 통해, 또는 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질이 순환으로 들어가게 하는 임의의 다른 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 이러한 제약 조성물의 제조는 관련 기술분야의 기술자의 지식 내에 있다.
- [0108] 본원에 개시된 임의의 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질은 추가의 요법과 조합되어, 즉, 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "공동투여"는 투약 레지멘의 일부로서 투여되는 것을 비롯하여 아주반트 및 다른 작용제와 함께 본원에 기재된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질의 동시, 별도 또는 순차적 투여 중 어느 것 또는 모두를 포함한다.
- [0109] 본원에 기재된 제약 조성물은 예를 들어 치료제의 전달을 개선시키기 위해 1종 이상의 작용제를 포함할 수 있다. 추가의 작용제는 예를 들어 공동-주사로서 공동-투여될 수 있다. 히알루로난을 분해하는 작용제는 예를 들어 본원에 기재된 제약 조성물에 포함될 수 있거나, 또는 이러한 작용제는 본원에 기재된 제약 조성물과 공동-투여되어 예를 들어 투여시 본원에 기재된 치료제의 분산 및 흡수를 용이하게 할 수 있다. 이러한 작용제의 예는 재조합 히알루로니다제이다.
- [0110] 제약 조성물은 또한 비경구 전달을 위해 선택될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 흡입을 위해 또는 소화관을 통한, 예컨대 경구로의 전달을 위해 선택될 수 있다. 이러한 제약 조성물의 제조는 관련 기술분야의 기술자의 지식 내에 있다.
- [0111] 지속된 전달을 수반하는 제형 또는 제어된 전달 제형을 비롯한 추가의 제약 조성물은 관련 기술분야의 기술자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 리포솜 담체, 생체-침식성 미세입자 또는 다공성 비드, 및 데포 주사를 이용하는 지속된 전달 또는 제어된 전달 제형을 제형화하기 위한 기술은 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다.
- [0112] 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질을 포함하는 치료 키트를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 키트는 건조된 단백질을 갖는 제1 용기 및 수성 제형을 갖는 제2 용기 둘 다를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 단일 및 다중-챔버형의 사전 충전된 시린지 (예를 들어, 액체 시린지 및 리오시린지)를 포함한다.
- [0113] 본 개시내용은 또한 표지, 및 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 및 다가 및 다중-특이적 융합 단백질을 포함하는 조성물을 포함하는 용기를 포함하는 제조 물품을 포괄하며, 표지는 조성물이 보체-매개된 장애를 갖거나 또는 가진 것으로 의심되는 환자에게 투여되어야 함을 나타낸다.
- [0114] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질을 사용하여 예방되거나 또는 치료될 수 있는 적어도 하나의 질환, 상태 또는 장애를 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이러한 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 조작된 폴리펩티드, 융합 단백질, 또는 다가 및 다중-특이적 융합 단백질의 치료적 또는 제약상 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 장애는 보체-매개된 장애, 예를 들어 류마티스성 관절염 (RA); 낭창성 신

염; 천식; 허혈-재관류 손상; 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS); 고밀도 침착 질환 (DDD); 발작성 야간 헤모글로빈뇨증 (PNH); 황반 변성 (예를 들어, 연령-관련 황반 변성 (AMD)); 용혈, 상승된 간 효소, 및 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군; 길랑-바레 증후군 (GBS); CHAPLE 증후군; 중증 근무력증 (MG); 시속 척수염 (NMO); 조혈 줄기 세포 이식후 혈전성 미소혈관증 (HSCT-이후-TMA); 골수 이식후 TMA (BMT-이후 TMA); 디고스 질환; 고세 질환; 사구체신염; 혈전성 혈소판감소성 자반병 (TTP); 자연 유산; 저면역 맥관염; 수포성 표피박리증; 재발성 유산; 다발성 경화증 (MS); 외상성 뇌 손상; 및 심근 경색, 심폐 우회술 및 혈액투석으로 인한 손상이다.

[0115] 치료적으로 사용되기 위해 본원에 개시된 제약 조성물의 유효량은 예를 들어 치료적 맥락 및 목적에 따라 좌우될 것이다. 관련 기술분야의 기술자는, 치료를 위한 적절한 용량 수준이 부분적으로 전달되는 분자, 조성물이 사용되는 증상, 투여 경로, 및 환자의 크기 (체중, 체표면 또는 장기 크기) 및 상태 (연령 및 전반적인 건강)에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다.

[0116] 실시예

[0117] 하기 실시예는 본 개시내용의 구체적인 실시양태, 및 그의 다양한 용도를 설명한다. 이들은 단지 설명의 목적을 위해 제시되며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 파악되어서는 안된다.

[0118] 실시예 1. 라마 면역화 및 항-C5 VHH 파지 라이브러리 구축

[0119] 라마 면역화는 일차 주사로 시작한 후에 이차 부스트로 수행되었다. 간략히, 일차 면역화는 500 μ g의 인간 보체 단백질 C5로 시작되었고, 후속적인 500 μ g의 인간 보체 단백질 C5 항원 부스트가 2 주째 (부스트 1), 4 주째 (부스트 2), 8 주째 (부스트 3), 및 12 주째 (부스트 4)에 투여되었다. 혈청 역가를 ELISA에 의해 측정하였고, 부스트 3 이후의 역가는 1:1,000,000 희석에서 출혈전 신호보다 최고 10배 높은 것으로 확인되었다. 부스트 3 후에 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)를 혈액 샘플로부터 분리하였다. 세포 생존능력은 트립핀 블루 염색에 의해 98%인 것으로 확인되었다. PBMC 분리 직후에 세포를 RNA 용해 완충제 중에서 용해시켰다. 총 RNA를 PBMC로부터 분리하고, cDNA를 라마 중쇄 특이적 프라이머를 사용하여 합성하였다. VHH (중쇄 단독) 단편을 겔 전기영동을 통해 VH (통상적인 중쇄) 단편으로부터 분리하였다. VHH 단편을 pADL-10b (안티바디 디자인 랩스(Antibody Design Labs), 캘리포니아주 샌 디에고)로 클로닝하고, DNA 라이브러리를 TG1 세포로 형질전환시켰다. 114개의 콜로니를 무작위로 서열분석하였고, 101개의 (89%) 정확한 서열을 획득하였다. 라이브러리를 스크리핑하고, 25% 글리세롤 중에 현탁시킨 다음, -80°C에서 보관하였다.

[0120] 실시예 2. 항-C5 VHH 도메인에 대한 파지 디스플레이 패닝 및 스크리닝

[0121] 항-인간 보체 단백질 C5 VHH 도메인 라이브러리를 함유하는 TG1 세포를 37°C에서 100 μ g/mL 카르베니실린 및 2% 글루코스를 함유하는 2xYT 배지 중에서 대수기 (OD₆₀₀ = 0.4-0.8)로 성장시켰다. 세포를 진탕시키면서 및 진탕시키지 않으면서 37°C에서 30 분 동안 M13K07 헬퍼 파지로 감염시켰다. 감염된 세포를 4000 x g에서 10 분 동안 펠렛화시키고, 100 μ g/mL 카르베니실린, 50 μ g/mL 카나마이신 및 1 mM IPTG를 함유하는 2xYT 배지 중에 재현탁시키고, 박테리오파지를 밤새 30°C 및 250 rpm에서 성장시켜 전파시켰다. 밤샘 배양물을 4°C에서 10 분 동안 9000 x g에서 원심분리하고, 파지를 1 시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션함으로써 1/5 부피의 PEG-NaCl 용액 [20% 폴리에틸렌글리콜 6000, 1.5 M NaCl]으로 침전시켰다. 파지 입자를 4°C에서 15 분 동안 9000 x g에서 원심분리함으로써 펠렛화시키고, 상청액을 폐기하였다. 파지 입자를 수퍼블록 차단 완충제 중에 재현탁시키고, 세포 파편을 미세원심분리 튜브에서 10 분 동안 7500 x g에서 원심분리함으로써 펠렛화하였다. 파지 입자를 함유하는 상청액을 새로운 튜브로 옮기고, 파지를 상기 기재된 바와 같이 다시 침전시켰다. 농축된 파지 입자를 70°C에서 1 시간 동안 열 시도에 적용하고, 가열하기 전 및 후에 파지 역가를, 대수기 TG1 세포를 감염시킨 후에, 100 μ g/mL 카르베니실린, 50 μ g/mL 카나마이신 및 2% 글루코스를 갖는 2xYT 한천 플레이트 상에 플레이팅함으로써 측정하였다.

[0122] 라이브러리 선택 전략은, 인간 및 시노 종 둘 다에 대해 반응성을 갖는 친화도 매칭된 항-C5 VHH 도메인을 획득하기 위해, 비오틴화 시노물구스 원숭이 (시노) 보체 단백질 C5에 의한 선택 및 몰 당량 비-비오틴화 인간 보체 단백질 C5에 의한 경쟁을 포함하였다. 파지 디스플레이 VHH 라이브러리를 실온에서 1 시간 동안 디나비즈 (Dynabeads)[®] M-280 스트렙타비딘에 대한 탈락에 적용하였다. 탈락된 파지 입자를 비오틴화 시노 C5 및 비-비오틴화 인간 C5의 등몰 용액 중에서 디나비즈[®] M-280 스트렙타비딘과 함께 실온에서 30 분 동안 인큐베이션함으로써 인간 및 시노 C5에 대해 매칭된 친화도를 위해 선택하였다. PBST 및 PBS로 5 라운드 세척한 후에, 1 mg/mL BSA를 갖는 0.1 M 글리신 (pH 2.2)을 사용하여 비드로부터 파지를 용리시켰다. 용리된 상청액을 1 M

Tris pH 8.0에 의해 중화시켰다. 대수기 TG1 세포를 중화된 파지로 감염시키고, 2YTCG 배지 상에 플레이트하여, 산출 역가를 측정하였다. 산출 및 투입 역가를 비교하여, 농축비를 계산하였고; 더 높은 비는 C5 특이적 클론의 성공적인 단리를 시사하였다.

[0123] 개별 클론을 고르고, 100 µg/mL 카르베니실린 및 2% 글루코스를 갖는 2xYT 배지 중에서 96-웰 심부 웰 플레이트에 접종하고, 대수기로 성장시켰다. 세포를 M13K07로 감염시키고, 배양물 상청액 중에서 개별 VHH 도메인을 제시하는 파지 입자의 생성을 위해 30°C에서 밤새 배양하였다. 스트렙타비딘-코팅된 플레이트 상에 포획된 인간 C5에 의한 4개의 96-웰 플레이트의 파지 ELISA 스크리닝은 ~60% 양성 클론을 나타내었다. 총 76개 중에서 72개의 독특한 클론을 CDR H3의 서열 분석을 기반으로 대표로 선택하였다. 이들 대표적인 VHH 클론의 서열은 표 1에 제공된다. 클로닝 목적을 위해, N- 및 C-말단 아미노산을 인간 VH-3 생식계열의 N- 및 C-말단 아미노산을 매칭시키도록 변형시켰다.

[0124] 본 개시내용의 조작된 폴리펩티드에서 사용하기에 적합한 아미노산 서열에는 표 1에 개시된 아미노산 서열 또는 그의 단편이 포함된다.

[0125] 표 1. 대표적인 라마-유래된 항-C5 VHH 도메인, 및 각각의 클론이 인간 보체 단백질 C5 (hC5) 및/또는 시노 보체 단백질 C5 (cC5)에 결합하는지 여부.

| VHH 도메인 | 서열 | hC5 결합 | cC5 결합 |
|---------|--|--------|--------|
| LCP0081 | EVQLVESGGGLVQQTGGSLRLSCAASGTSFSGKKMAWYRQAPGNGRE FVAIIIFSNKVTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSLTPTDTAVYY CHDQEIISWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:150) | + | - |
| LCP0082 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGTSVINSMGWYRQAPGKQREL ATIDLSGTNYADSAQGRFTISRDNALNLVYLQMNINLPDDTAVYY CNALLSRAVSGSYVWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:151) | + | + |
| LCP0083 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTSRIGTISNIDLMNWYRQAPGKQREF VASLQSGNATNYADSVKGRFTISRDNAKNTLFLQMNINLPEDTAVYYC HALLPRSPYNWGGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:152) | + | + |
| LCP0085 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASIIIPNIYAMGWYRQAPGKQREL ASIENGLPANYADSVKGRFTISRDNAKNTVFLQMHSLKSEDTAVYYCY AFRPGVPTTWGGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:153) | + | + |
| LCP0086 | EVQLVESGGGLVQAGESLRLSCAASGSISAINAMGWYRQAPGKQREFV ADITRAGVSDYADAVKGRFTISRDNAKNTFYLMNDLKPEDTAVYYCD ALLIAGGVYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:154) | + | - |
| LCP0088 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRTISTTVMGWFRQAPGKERE AAVHWGDGNTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVYLQNLKPEDTSVYYC AARPPTYVGTSRNSRSYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:155) | + | + |
| LCP0089 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVSGRAIDRNAMGWFRQAPGKERESV AAISASSGNTYYSDSVTGRFTISRDNKNTVYLQMNINLPEDTAVYYC AAGSRGSWYLFDRREYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:156) | + | - |
| LCP0090 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLTCTAETSFDINVMGWYRQAPGKQREL AIITASGNTYADSAKGRFTISRDNKNTVAMQMNINLPDDTAVYYCY VLLSGAVSGVYAHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:157) | + | + |
| LCP0091 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLTSCAASGRTDSRYAMGWFRQAPGKEREL AAISWSGRPTYADSVKGRFTISRDNKNTVSLQMNINLPEDTAVYYC AYKRLPAWYTGSAIYSSQESYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:158) | + | + |
| LCP0092 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTSRIGTISNIDLMNWYRQAPGKQREF VASLQSTGTTDYADSVKGRFTISRDNAKNTLFLQMNINLPEDTAVYYC HALIPRSPYNWGGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:159) | + | + |
| LCP0095 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRTISTTVMWFRQAPGKERE AADHWGDAGTVYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNINLPEDTSVYYC AARPPTYVGTSRDSRAYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:160) | + | + |
| LCP0097 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASESISSDPMWYRQAPGKQRE ARILPIGPDPYADAVKDRFSISRDNKNTVYLQMNINLPEDTAVYYCN LLHLPISGLNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:161) | + | + |
| LCP0098 | EVQLVESGGDLVQAGGSLRLSCVASRSISSAMNWYRQPPGKQREL ITRGFNTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNINLPEDTGVYYCNSL NYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:162) | + | - |
| LCP0100 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTDSMWGWFRQAPGQERE AAISWSVGTYYEDSVKGRFTLSRDDKDTAYLEMSDLKLEDTADYYCA ASTRHGTNLVLPDRDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:163) | + | - |
| LCP0101 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTSRIGTISNIDLMNWYRQAPGKQREF VASLQSTGTTDYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNINLPEDTAVYYC HALLPRSPYNWGGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:164) | + | + |
| LCP0102 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIIIPNIYAMGWYRQAPGKQREL | + | + |

[0126]

| | | | |
|---------|---|----|----|
| | ASIENGGSTNYADSVKGRFTISRDNARNTVFLQMHSKSEDTAVYYCY AFRPGVPTDWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:165) | | |
| LCP0103 | EVQLVESGGGLVQAGGSLTSLSCVASGRTFSNYRMGWFRQAPGAEREFEV GTIYWSWTSRSGYSDSVKGRFTISGDNAKNTIHLQMNSLKPEDTGVYYC ASGPENSAPDSWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:166) | + | + |
| LCP0104 | EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRPFSSYTMGWFRQAPGKERDFV ATISWGGIKYYADSVGRFTISRDNAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYC AATELRTWSRQTFEYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:167) | + | - |
| LCP0105 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRTISTTVMWFRQAPGKEREFEV AAVHWGDESTVYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTSVYYC AARPPITYVGSSRSRAYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:168) | + | + |
| LCP0106 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVSGSILDINVMWYRQAPGKQREFV ARITSGGDIYADFPVKGRFTISTNGAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCN VLLSRSSAGRYTHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:169) | + | + |
| LCP0111 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFSLYDMGWYRQAPKQRESV AIITQSGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCR LVGVTWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:170) | + | - |
| LCP0112 | EVQLVESGGGLVQAGGSLTSLSCAASGRTFSSYGIGWFRQAPGKEREFEV AAISRTGQTHYADSIREFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RTGGPIYGSEYHYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:171) | + | - |
| LCP0113 | EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCAASGRPFSSLTMGWFRQAPGKGREFEV ATTWSGDIKYYADFPVKGRFTISRDNAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYC AATLLRTWSRQTNEYEWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:172) | + | - |
| LCP0114 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTSRIGTISNIDLMNWYRQAPGKQREF VASLQSTGTDTYADSVRGRFTISRDNAKNTLFLQMNSLNPEDTAVYYC HALLPRSPYNVWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:173) | + | + |
| LCP0115 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPGKG REFVSTITSGGSAIYTDVSKGRFTLSRDNAKDTVYLQMNSLKPEDTAV YYCAVTRTRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:174) | + | + |
| LCP0122 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPETGATINVMWYRQAPGKQREL ARVAIDNNTDYADHAKGRFTISRDNKTNTVYLQMNNLKPDPTAVYYCN VLLSRQISGSYGHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:175) | + | + |
| LCP0123 | EVQLVESGGGLVQAGGSLTSLSCAMSGGTRPFEDYVMWFRQATGKERE FVATITWMGETTYKDSVNGRFAISRDNALNTVALQMNSLEPEDTAVY FCAHSRSSFSTSGGRYNRPTEYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:176) | + | + |
| LCP0125 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRTISTTVMGWFRQAPGKEREFEV AAVHWGDEGTVYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTSVYYC AAKPPTYVGTSSRSRAYVYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:177) | + | + |
| LCP0126 | EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCAASGSGFSINVMWYRQAPGKQORDLV ASMTIGGRNTYKDSLKGRFTISRDNKTNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCY ALLDRGIGGNYVYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:178) | + | + |
| LCP0127 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSDYYMGWFRQAPGKERDFL ARIGKSGIGKSYADSVRGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKLEDTAVYYC AADRDIAIDARLTAEDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:179) | + | + |
| LCP0128 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRTISTTVMGWFRQAPGKEREFEV AAVHWGDESTVYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AARPPITYVGTSSRSRAYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:180) | + | - |
| LCP0129 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASVASETIVSINDMAWYRQAPGKQR ELVASITIHNNRDYADSAKGRFTISRDDTKNTVYLQMTHLKPDPTAVY YCTVLLSRALSGSYRFGWQGTQVTVSS (SEQ ID NO:181) | + | + |
| LCP0130 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTGSETSGTIFNINVMGWYRQAPGKQR ELVAIMDIGGTTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYVQMNNLKSEDTAVY | ND | ND |

[0127]

| | | | |
|---------|--|---|---|
| | YCYCALDRAVAGRYTYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:182) | | |
| LCP0132 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGISLNDYNMGWFRQAPGKDREIV AALSRRSHGIYQSDSVKYRFSISRDNNTKNMVSLLQMDSLRPEDTAVYYC AADGDYPYFTGRDMNPEYWGGGTQVTVSS (SEQ ID NO:183) | + | - |
| LCP0133 | EVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAFSGGRFSDYGMWFRQGPGEREFV SRISGNRGRTQYTDVSVGRFTISRDNNDKNTVYLQMNLDKVEDTAIYYC ARGSGPSSNNEGVSVDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:184) | + | + |
| LCP0134 | EVQLVESGGGLVQSGGSLTLSCVLSGSIFSSNTMGWHRQAPGKQREWV AITTSGGTTKYADSVKGRFTISRDNNAKNTVYLRMNNLKPEDTGVYFCY ASLAGIWGGGTQVTVSS (SEQ ID NO:185) | + | + |
| LCP0135 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPETEATYNVMGWYRRAPGKQREL ATMTIDYNTNYADSAKGRFTISRDNNTKNTVYLQMNLRPDDTAVYYCR VDLSRQISGSYNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:186) | + | + |
| LCP0136 | EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCAISGFAFTDVGMWVRQAPGKGLEWV SSISSGSSITTYSDSVKGRFTISRDNARNTLFLQMNLSLKPEDTAVYYC GRYYCTGLGCHPRRDSALWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:187) | + | + |
| LCP0137 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCRASGFTYSTAAMGWVRQAPGKGLEWV SSISLGS DRKSADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMNLSLKPEDTAVYYC ARFISNRWRDVAHPSDFGSRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:188) | + | + |
| LCP0138 | EVQLVESGGGSVPAGGSLRLSCAAGFTFDNYAIAWFRQAPGKEREGV SCLSTNDGTTYADSVKGRFTISSDHAKNTVYLQMDSLRPEDTAVYYC AAAEGSWCHKYEYDYGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:189) | + | - |
| LCP0139 | EVQLVESGGGLVQAGESLRLSCAASGRTSDLYVVGWFRQTPGKEREFV AGIAWTGDASYADSVVGRFTIARDNAENRIDLQMTSLKPEDTAVYYC AADSRRARFERQRYNDMNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:190) | + | - |
| LCP0141 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCIASVTIADINVMGWYRQAPGKQREFV ASIPPTGDKNYAESAKGRFTISRDNQNTVAMQMNLLKPDDTAVYYCY VLLSRAVSGSYGHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:191) | + | + |
| LCP0142 | EVQLVESGGGLVQVGGSLRLSCAASGIVDIKVMGWYRQAPGNERELV ALINDADDSEYSPSMRGRFTISRDNKNTVYLQMNLSLKPEDTAAYYCA ADRDSSWFKSPYIPGSWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:192) | + | + |
| LCP0143 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPMGATINVMWYRQAPGKQREL ARLPDNNIDYGDFAKGRFTISRDTIRNTVYLQMNLLKPDDTAVYYCN VLLSRQINGAYVHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:193) | + | + |
| LCP0144 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIDGIDINVMWYRQAPGKQREL ASITIGGNTNYADSVKGRFTIARDNAKNRMSLEMNLSLKSEDVAVYYCN TLLSRVHDGQYVFWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:194) | + | + |
| LCP0145 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASEDAFKTDTLGWFRQAPGEEREFV AAFVWAGGPFYADSVKGRFTISMDEDRNTVYLQMNLSLKPEDTGVYYCA ASLSRLRVGEITPRHMNYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:195) | + | - |
| LCP0146 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSDYAMWFRQAPGKEREFV AGIGWGGDTLYADSVRGRFTNSKDNNAKNRMSLQMNLSLKPEDTAVYYC AARQGGQYIYSSMRSDSYDYGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:196) | + | + |
| LCP0147 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSSNMGWFRQAPGEEREFV TAIDWSSGRTYYADSVKGRFTISRDNNAKNTVYLQMDSLKPEDTAVYYC AAQGSGLDWGYPWTYDYGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:197) | + | + |
| LCP0149 | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKATSGSVLNIDSMWYRQAPGKQREL AEMLWGGTKNYGDSVKGRFTISGDADWGTQLQMSLKPEDTAVYYCNA VGRGFRDANGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:198) | + | - |
| LCP0150 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAGSGGFIIDMGWYRQAPGSRREL GYVTRDGTNTYGNVSKGRSIISEDITKNTVILQMNLSLKPEDTAVYFCT AGLTNQPRAWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:199) | + | + |
| LCP0151 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSVSSINVMGWYRQTPGKQREL AAINRGGSTNVADSVKGRFTISRDNNAKNTVYLQMNLSLKPEDTAVYYCN | + | + |

[0128]

| | | | |
|---------|---|---|---|
| | AEPYGLDWRYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:200) | | |
| LCP0152 | EVQLVESGGGLEQAGGSLRLSCTASGGTDSIYQMGWFRQTPGKEREV AAINWNYGGAYYPDSVKGRFTISRDKAKNIGFLQMNLSKPEDTAVYYC ATSQTSVDADFSPITTARRYQYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:201) | + | - |
| LCP0153 | EVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCVASGRFTFSNYRMGWFRQAPGKEREV GTIYWTGRSYYGDSVKGRFTISGDNAKNTIHLQMNLSKPGDTGVYYC ASGPMSAFDSWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:202) | + | + |
| LCP0154 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDDYAIQWFRQAPGKEREV SCISSSDGSTYYGDSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNLSKPEDTAVYYC ATGTPLSYYGSCLDYDMAYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:203) | + | + |
| LCP0155 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVTFSTNYGMAWFRQAPGKEREV ARISNNGRTEYADGVSGRFTISRDNKNTVYLQMNLSKPEDTAVYYC ARAAGPSGFHEQSIYDDWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:204) | + | + |
| LCP0295 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRSISTYVAGWFRQGPGREREV ASISRGGDIQYSDSVKGRFTISRDNKNAVYLMNLSKPADTAVYYC SLDASFGRSLVSRWDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:205) | + | + |
| LCP0296 | EVQLVESGGGVVQAGDSLTLTCTAPVGTISDYGMGWFRQAPGKEREV ASISRGGMWTDYADSVKGRFTISRDNKNAVYLRMNSLNAEDTAVYYC GRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:206) | + | + |
| LCP0297 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAGSGFTSDDYAIAWFRQAPGKEREV SCIGSGDGTYYADSVKGRFTISSENAKNTVYLQMNLSKPEDTGIYYC AADLYPPADYALDHTWYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:207) | + | + |
| LCP0298 | EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCVVSGRSRLDTVGWHHQAPGKRLREL ARIRDDGDTMYVASVKGRFTISRDDAKNTVYLQMNLSKPEDTGVYYCY FSRNGAWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:208) | + | + |
| LCP0299 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGRISDINVMGWYRQAPGKQREMV ADIDIRGYTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNSLKPEDTAVYRCNA LTSRDWGTGKYVYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:209) | + | + |
| LCP0300 | EVQLVESGGDLVQVGGSLRLSCAFPGSMSSRNNSVNWYRQPPGKQREWV ATISVSGFTQYADSAKGRFTISRDSAKNTVHLQMNLSKPEDTGVYYCN YMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:210) | + | + |
| LCP0301 | EVQLVESGGGVVRAGGSLKLSCTAAGTDINIVTVGWHRQAPGKHREL ATIVSGSRTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLSKPEDTAVYYC YATSIGWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:211) | + | + |
| LCP0302 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSGILSAYAVGWFRQAPGKE REFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTISRDNKADTVYLQMNLSKPEDTAV YYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:212) | + | + |
| LCP0303 | EVQLVESGGGSVQAGGSLRLTCTASGNVRSIFTMAWYRQAPGKQREL ASAAKGGDTYYADSAKGRFTISRDDAKAIVSLQMNLSKPEDTAVYYC TDGRPFSEDIWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:213) | + | + |
| LCP0304 | EVQLVESGGGLVQVGDVSMRLSCAVFGNIFTRDPVMWFRQPPGKQREWV ATITPSGCFANYADSVKGRFTISRNYAANNTVHLQMNLSKPEDTGVYFCN FGTYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:214) | + | + |
| LCP0306 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASKGAFNINVMWYRQAPGKQREL ARVALGGTDTYADSVKGRFTISRNNADTVYLQMNLSKPEDTAVYYCN VLLDRGVRSYAYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:215) | + | + |
| LCP0309 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRITYSSYVIGWFRQAPGKEREV ASIRWAGGDSHYQESVKGRSTISKDNARNTVYLQMNLSKPEDTAVYYC AGAAPVPGQSYEWSWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:216) | + | + |
| LCP0310 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAFSGSAFYVGPMAWYRQAPGKERESV ASITKGGITNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNLSKPEDTGVYYCN ARVKLQEDRLFRDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:217) | + | + |

| | | | |
|---------|---|---|---|
| LCP0311 | EVQLVESGGGMVQPGGSLRLSCVVSASGNIDFVTVGWHRQAPGKHRE MVAITGDGTRNYRDSVKGRFTISRDNKNTIYLQMNLSKPEDTAVYY CYMNPISISWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:218) | + | + |
| LCP0312 | EVQLVESGGGLVQAGGSRRLSCAVSGRTLSSFGMGWFRQAPGKPREV AAITWGQGTTFYADSVKGRFTISRDIVKNTVYLQMNLSKPDGTGLYFC VSAPHFHEAFPSRPPAYAYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:219) | + | + |
| LCP0313 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRITYGSYVIGWFRQAPGKEREV ASIRWAGGDSHYGDLKGRSTISKDNKNTVYLQMNLSKPEDAAVYYC AGAAPVPGSSYEWTNWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:220) | + | + |
| LCP0314 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSISVNTMGWYRQAPGKQREL AFITSGDDTNYADSMKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSKPEDTAVYYCV ATLGRSSSGTYTYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:221) | + | + |
| LCP0316 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASLRTLDNYGVGWFRQTPGREREV SAVSWNGDRITYQDSVKGRFTISRREYAKNTVYLQMNLSKPEDTAVYYC AVNMYGSTFPGLSVESHYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:222) | + | + |
| LCP0317 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFINAMWYRQAQGGKQREL ADITKNDITDYADSVKGRFTIARDNAKNTVDLQMNLSKPEDTAVYYCT AALSRRHPYRSWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:223) | + | + |
| LCP0319 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAGRSLSDYIIWFRQPPGKEYEFV SSIRWNTGSTTYGDSVKGRFTISRDNKSTVYLQMNLSKPEDTALYWC AAGHLTPTSRTYNYRGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:224) | + | + |
| LCP0320 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPETIFTINMGWYRQAPGKQREL AFINLDGNTNYADSAKGRFTISRDNKNTVYLQMNLSKPDPTAVYYCN VLLSRAISGSYVHWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:225) | + | + |

- [0131] 실시예 3. 항-C5 VHH 도메인의 클로닝 및 발현
- [0132] 대표적인 항-C5 VHH 도메인을 포유동물 발현 벡터로 서브클로닝하고, Expi293F 세포에서 VHH-His-태그 융합체로서 발현시켰다. 세포 생존능력이 50-60%로 저하되었을 때, 배양물 상청액을 수확하였다. 상청액을 환원 조건하에 SDS-PAGE에 이어, 쿠마시 브릴리언트 블루(Coomassie brilliant blue) 염색을 통해 분석하였다. 발현 수준을 옥텟(Octet) (포르테바이오 인크.(ForteBio Inc.)) 장비 상에서 생물층 간섭계를 사용하여 계산하였다. 배양물 상청액으로부터 His-태그 부착된 VHH 도메인을 AKTA (지이 헬쓰케어(GE Healthcare)) 상에서 고정된 금속 친화도 크로마토그래피 (IMAC)에 의해 정제하였다.
- [0133] 실시예 4. 항-C5 VHH 도메인의 결합 및 기능 분석
- [0134] 보체 성분 C5에 대한 결합 분석. 대표적인 항-C5 VHH 도메인을 서열분석하고, 특징분석하고, 인간, 시노몰구스 원숭이 (시노) 및 마우스 C5 단백질과의 결합에 대해 옥텟 (포르테바이오 인크.) 장비 상에서 생물층 간섭계를 사용하여 평가하였다. 발현된 VHH-His 도메인으로부터의 세포 배양물 상청액을 2x 동역학 완충제 중에서 20 μ g/mL의 농도에 대해 정규화하고, 항-펜타-HIS (HIS1K) 바이오센서 팁 (포르테바이오 인크.) 상에 300 초 동안 로딩하여, 센서 팁을 완전히 포화시켰다. 이어서, 별도의 실험에서 포화된 팁을 2x 동역학 완충제 중에서 50 nM의 가용성 C5 (인간, 시노 또는 마우스)를 함유하는 용액에 각각 600 초 동안 노출시키고, 600 초 동안 2x 동역학 완충제로 해리시켰다. 인간 (hC5) 또는 시노 C5 (cC5)에 대한 결합을 나타내는 VHH 도메인은 표 1에서 '+'로 표시된다.
- [0135] C5 길항작용에 대한 용혈 검정. 용혈 검정은 보체 고전적 경로 (CCP)-활성화된 혈청에 노출시 용해된 감작화된 닭 적혈구로부터 헤모글로빈의 방출을 측정한다. His-태그 부착된 VHH 도메인을 Expi293 세포에서 발현시켰다. 예비 검정을 이용하여 기능적 항-C5 VHH 도메인을 선택하였고, 이를 IMAC에 의해 정제하였다. 10개의 정제된 VHH 도메인을 상이한 농도에서 감작화된 닭 적혈구의 CCP-매개된 용혈을 억제하는 그들의 능력에 대해 분석하였다.
- [0136] 항체 없음 및 20 mM EDTA를 각각 검정을 위한 완전 용해 및 용해 없음 대조군으로 사용하였다. 10개의 VHH 도메인 및 대조군 항-C5 IgG (h5G1.1, BNJ441 및 Ec-CHO로 지정됨)를 상이한 농도에서 (32 μ g/mL 내지 0.5 μ g/mL) 20% 정상 인간 혈청 (NHS)과 함께 0.1 mL 젤라틴 베로날 완충된 식염수 (GVB++, cat #B100, 콤프테크 (Comptech)) 중에서 실온에서 30 분 동안 사전 인큐베이션하였다. 400 μ l의 닭 적혈구 (램파이어 바이올로지컬스(Lampire Biologicals), cat# 7201403)를 1 mL의 GVB++로 4회 세척하고, 5×10^7 세포/mL를 래빗-항-닭 IgG (cat # 203-4139, 로클랜드(Rockland))의 1:500 (v/v) 희석액을 인큐베이션함으로써 감작화된 cRBC를 제조하고, 4°C에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 GVB++로 2회 세척하고, 3.6 mL GVB++의 최종 부피로 재현탁시켰다. 30 μ l의 감작화된 cRBC (2.5×10^6 세포)를 사전 인큐베이션된 인간 혈청 및 항체에 첨가하고, 37°C에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 4°C에서 3 분 동안 1700 x g에서 원심분리에 의해 펠렛화시키고, 상청액 (85 μ l)을 새로운 편평 바닥 96 웰 플레이트로 옮겼다. 흡광도를 415 nm에서 측정하였다. 용해도 백분율을 다음과 같이 각각의 VHH 도메인 및 대조군 항체에 대해 계산하였다:
- [0137]
$$\left(\frac{A_{415\text{샘플}} - A_{415\text{용해 없음}}}{A_{415\text{완전 용해}} - A_{415\text{용해 없음}}} \right) \times 100$$
- [0138] 여기서, $A_{415\text{샘플}}$ 은 샘플 항체에 대한 415 nm에서의 흡광도이고, $A_{415\text{용해 없음}}$ 은 용해 없음 대조군 (20 mM EDTA)에 대한 415 nm에서의 흡광도이고, $A_{415\text{완전 용해}}$ 는 완전 용해 대조군에 대한 415 nm에서의 흡광도이다. 결과는 도 1에 도시된다.
- [0139] C5a 유리를 억제하는 VHH 도메인의 확인. 인간 C5 단백질 절단 (예를 들어, CAP-활성화제 지모산(Zymosan) 상에 침착된 보체 대안적인 경로 C5 컨버타제에 의한 C5a 유리)을 메조 스케일 디스커버리 (Meso Scale Discovery, MSD)-기반 면역검정을 이용하여 측정하였다. 항-C5 VHH 도메인을 이전 섹션에서와 같이 발현시키고 정제하였으며, 방출된 hC5a의 양을 측정함으로써 인간 C5 단백질의 절단을 차단하는 그들의 능력에 대해 분석하였다. 샘플 VHH 도메인에 대한 최적 농도를 파일릿 실험에서 측정하였다. 샘플 VHH 도메인 및 대조군 항체 (h5G1.1, N19/8, BNJ441 및 Ec-CHO)를 1% 젤라틴 및 2.5 mM NiCl을 함유하는 GVB++ 완충제 중의 인간 C5 단백질 (최종 농도 25 nM) (콤프테크 인크.)에 37°C에서 30 분 동안 첨가하고, 추가로 사용할 때까지 4°C에서 보관하였다. MSD 고정화 96 웰 플레이트를 BupH 인산염 완충된 식염수 (써모피셔(ThermoFisher)) 중에서 2 μ g/mL의 항-C5a 항체로 코팅시키고, 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 지모산을 동등한 비율로 NHS에 첨가하여, 보체 대안적인 경로를 활성화시켰다. 이어서, 지모산-NHS의 이 혼합물을 사전 인큐베이션된 VHH-hC5 용액에 첨

가하고, 37℃에서 인큐베이션하였다. 푸탄-EDTA를 첨가하여 상이한 시점에서 (0, 30, 60 및 90 분) 반응을 중단시켰다. 플레이트를 3600 rpm에서 2 분 동안 원심분리하고, 상청액을 새로운 폴리프로필렌 플레이트로 옮겼다. 블로커(Blocker) A를 실온에서 1 시간 동안 첨가하여, 코팅된 MSD 플레이트와의 비특이적인 결합을 차단하였다. MSD 플레이트를 세척하고, 상기 샘플로부터의 상청액을 첨가하였다. 이 플레이트를 실온에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 검출 항체 비오틴-Ab2942 (아브캠(Abcam)) 및 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 의 스트렙타비딘 접합된 술포 태그의 혼합물을 제조한 다음, 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. MSD 2x 판독 완충제를 각각의 웰에 첨가하고, 전자-화학발광 신호를 측정하였다. 미가공 데이터를 MSD 워크벤치 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 이 실험으로부터의 결과가 도 2에 도시된다.

[0140] LCP0115, LCP0146, LCP0295, LCP0296, LCP0297 및 LCP0302는 C5a의 방출을 억제하였고, 추가의 특징분석을 위해 사용되었다.

[0141] 실시예 5. 비아코어에 의한 항-C5 VHH 도메인의 친화도 분석

[0142] 항-C5 VHH 도메인을 시노 C5에 대한 교차 반응성을 기반으로 하여 우선순위를 매기고, 8개의 정제된 항-C5 VHH 도메인을 비아코어에 의한 친화도 분석에 적용하였다. 초기 8개의 후보에 대한 인간 및 시노 C5와의 결합에 대한 동역학적 파라미터를 표 2에 나타내었다. 8개의 친화도-분석된 후보 중에서 5개의 항-C5 도메인 (LCP0115, LCP0143, LCP0146, LCP0296, 및 LCP0302)을 선택하고, 인간 및 시노 C5에 대한 매칭된 친화도를 기반으로 하여 인간화 및 추가의 분석에 대해 우선순위를 매겼다.

[0143] 표 2. VHH 도메인의 비아코어 특징분석의 결과.

| 샘플 | C5 | k_a (1/Ms) | k_d (1/s) | K_D (M) | Chi^2 |
|---------|-----|--------------|-------------|-----------|----------------|
| LCP0095 | hC5 | 2.86e5 | 7.14e-4 | 2.50e-9 | 6.94 |
| | cC5 | 4.56e5 | 1.68e-3 | 3.69e-9 | 12.9 |
| LCP0115 | hC5 | 1.13e5 | 3.48e-5 | 3.09e-10 | 0.08 |
| | cC5 | 9.53e4 | 1.02e-5 | 1.07e-10 | 0.10 |
| LCP0123 | hC5 | 1.08e5 | 2.16e-4 | 1.99e-9 | 0.13 |
| | cC5 | 1e5 | 3.81e-4 | 3.8e-9 | 0.14 |
| LCP0136 | hC5 | 4.86e5 | 8.82e-4 | 1.81e-9 | 2.47 |
| | cC5 | 7.89e5 | 2.51e-4 | 3.18e-10 | 1.01 |
| LCP0143 | hC5 | 6.91e5 | 5.66e-5 | 8.2e-11 | 0.90 |
| | cC5 | 7.41e5 | 1.24e-4 | 1.67e-10 | 0.81 |
| LCP0146 | hC5 | 2.24e6 | 9.75e-5 | 4.35e-11 | 0.42 |
| | cC5 | 2.64e6 | 2.44e-4 | 9.22e-11 | 0.47 |
| LCP0296 | hC5 | 9.34e4 | 3.9e-5 | 4.17e-10 | 0.06 |
| | cC5 | 6.84e4 | 1.06e-4 | 1.55e-9 | 0.03 |
| LCP0302 | hC5 | 1.14e5 | 2.22e-5 | 1.95e-10 | 0.03 |
| | cC5 | 1.03e5 | 2.38e-5 | 2.32e-10 | 0.03 |

[0144]

[0145] 실시예 6. 항-C5 VHH 도메인의 인간화

[0146] 5개의 우선순위를 매긴 항-C5 VHH 도메인 (LCP0115, LCP0143, LCP0146, LCP0296 및 LCP0302)을 라마 서열과 서열 유사성을 갖는 인간 생식계열 상에 CDR 그래프팅시킴으로써 인간화시켰다. CDR은 IMGT 및 카바트 정의 중에서 더 높은 아미노산 범위를 기반으로 하였다. 라마 FR2 특징 잔기로의 역 돌연변이를 만들어서 VHH 도메인 안정성을 유지하였다. 인간화 변이체를 Expi293 세포에서 발현시키고, 생물층 간섭계를 이용하여 인간 C5와의 결합에 대해 시험하였다.

[0147] 모 라마 잔기로의 추가의 역 돌연변이를 몇몇 변이체에 대해 선택된 프레임워크에 도입시켜, 인간 C5에 대한 그

들의 친화도를 개선시켰다. 구축물을 HEK293F 세포에서 발현시키고, 생물층 간섭계에 의해 결합에 대해 평가하였다. 일부 변이체에서 추가의 돌연변이를 만들어 그들의 친화도를 추가로 최적화시켰고, N-말단을 EVQLV (서열식별번호:147; 필요에 따라)로 인간화시키고, C-말단을 WQGGLTVVSS (서열식별번호:148; 필요에 따라)로 인간화시켰다. 생성된 우선순위를 매긴 항-C5 VHH 후보를 하기 표 3에 나타내었다. 이들 후보로부터의 CDR을 표 4에 나타내었다.

표 3: 인간화 항-C5 VHH 도메인 후보

| VHH 항-C5 후보 명칭 | 후보 서열 | SEQ ID NO: |
|-------------------|--|---------------|
| LCP0177 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGQGLEAVATITSGGSAIYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 226 |
| LCP0178 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEMGATINVMWFRQAPGQ GLEAVARLPLDNNIDYGDFAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYC NVLLSRQINGAYVHWGQGLTVTVSS | 227 |
| LCP0179 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFS DYAMWFRQAPGQ GLEAVAGIGWSSGDTLYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 228 |
| LCP0180 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGQGREFVATITSGGSAIYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 229 |
| LCP0181 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAPEMGATINVMWYRQAPGQ QRELVARLPLDNNIDYGDFAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYC NVLLSRQINGAYVHWGQGLTVTVSS | 230 |
| LCP0182 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFS DYAMWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGDTLYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 231 |
| LCP0183 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGKGREFVSTITSGGSAIYTDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 232 |
| LCP0184 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 233 |
| LCP0185 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEMGATINVMWYRQAPGK QRELVSRLPLDNNIDYGDFAKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYC NVLLSRQINGAYVHWGQGLTVTVSS | 234 |
| LCP0186 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEMGATINVMWYRQAPGK GLELVSRLPLDNNIDYGDFAKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYC NVLLSRQINGAYVHWGQGLTVTVSS | 235 |
| LCP0187 | EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGRAFS DYAMWFRQAPGK EREFVSGIGWSSGDTLYADSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTALYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 236 |
| LCP0188 | EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGRAFS DYAMWFRQAPGK GLEFVSGIGWSSGDTLYADSVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTALYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 237 |

| | | |
|---------|---|-----|
| LCP0195 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSDYAMAWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTNSRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 1 |
| LCP0197 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSDYAMAWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 2 |
| LCP0199 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSDYAMAWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 3 |
| LCP0203 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSDYAMAWFRQAPGQ GLEFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 4 |
| LCP0207 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDsvKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTLLV TVSS | 5 |
| LCP0208 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDsvKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTLLV TVSS | 6 |
| LCP0209 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDsvKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTLLV TVSS | 7 |
| LCP0212 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQ APGQGLEFVATITSGGSAIYTDsvKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTLLV TVSS | 8 |
| CRL0303 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRHFSYAMAWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 9 |
| CRL0304 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 10 |
| CRL0305 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTNSRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 11 |
| CRL0307 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRHSDYAMAWFRQAPGQ EREFVAGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLVTVSS | 12 |
| CRL0726 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVGTISDYGMGWFRQAPGQ GLEAVASISWGGMTDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGTLLVTVSS | 238 |
| CRL0727 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSAYAVGWFRQ APGQGLEAVATITSGGSTLSADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGTLLV TVSS | 239 |

[0150]

| | | |
|---------|--|-----|
| CRL0728 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVGTISDYGMGWFRQAPGQ EREFVASISWGGMWTDYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGLTVTVSS | 240 |
| CRL0729 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGQEREFVATITSGGSTLSADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGLTVT VSS | 241 |
| CRL0730 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVGTISDYGMGWFRQAPGK EREFVSSISWGGMWTDYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGLTVTVSS | 242 |
| CRL0731 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVGTISDYGMGWFRQAPGK GLEFVSSISWGGMWTDYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGLTVTVSS | 243 |
| CRL0732 | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGKEREFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGLTVT VSS | 244 |
| CRL0733 | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGLTVT VSS | 245 |
| CRL0960 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGRAFS DYAMAWVRQAPGQ GLEWMGGIGWSSGGDTLYADSVRGYTENFKDRVTMTRDTSTSTV YME LSSLRSED TAVYYCARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVT VSS | 246 |
| CRL0961 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGRAFS DYAMAWFRQAPGQ EREFMGGIGWSSGGDTLYADSVRGYTENFKDRVTMTRDTSTSTV YME LSSLRSED TAVYYCARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVT VSS | 247 |
| CRL0962 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGRAFS DYAMAWFRQAPGQ GLEFMGGIGWSSGGDTLYADSVRGYTENFKDRVTMTRDTSTSTV YME LSSLRSED TAVYYCARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVT VSS | 248 |
| CRL0963 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASVGTISDYGMGWVRQAPGQ GLEWMGSIWGGMWTDYADSVKGYTENFKDRVTMTRDTSTSTV YME LSSLRSED TAVYYCARGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQ GTLTVTVSS | 249 |
| CRL0964 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASVGTISDYGMGWFRQAPGQ EREFMGSISWGGMWTDYADSVKGYTENFKDRVTMTRDTSTSTV YME LSSLRSED TAVYYCARGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQ GTLTVTVSS | 250 |
| CRL0965 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASVGTISDYGMGWFRQAPGQ GLEFMGSIWGGMWTDYADSVKGYTENFKDRVTMTRDTSTSTV YME LSSLRSED TAVYYCARGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQ GTLTVTVSS | 251 |
| CRL0966 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGRTFSGILSAYAVGWVRQ APGQGLEWMGTITSGGSTLSADSVKGYTENFKDRVTMTRDTST STVYME LSSLRSED TAVYYCARAVRTWPYGSNRGEVPTENEY HWGQGLTVTVSS | 252 |

[0151]

| | | |
|---------|--|-----|
| CRL0967 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGQEREFMGTITSGGSTLSADSVKGYTENFKDRVMTTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGH HWGQGTTLTVTVSS | 253 |
| CRL0968 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGQGLEFMGTITSGGSTLSADSVKGYTENFKDRVMTTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGH HWGQGTTLTVTVSS | 254 |
| CRL0972 | EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSFAASGRAFSKYAMAWFRQAPGK EREFVSGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTALYHCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTTLTVTVSS | 255 |
| CRL0973 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSFAASGRAFSKYAMAWFRQAPGK EREFVSGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTTLTVTVSS | 256 |
| CRL0974 | EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSFAASGRAFSKYAMAWFRQAPGK EREFVSGIGWSSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNSLYLQMNSL RAEDTALYHCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTTLTVTVSS | 257 |
| CRL0975 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSFAASVGTISDYGMGWFRQAPGK EREFVSSISWGGMWTDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGTQVTVSS | 258 |
| CRL0976 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSFAASVGTISDYGMGWFRQAPGK EREFVSSISWGGMWTDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQTNLSL RAEDTAVYYCGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGTTLTVTVSS | 259 |
| CRL0977 | EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSFAASVGTISDYGMGWFRQAPGK EREFVSSISWGGMWTDYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCGRGRMYRGIGNSLAQPKSYGYWGQGTQVTVSS | 260 |
| CRL0978 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSFAASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGKEREFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGTQVT VSS | 261 |
| CRL0979 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSFAASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGKEREFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTISRDNKNTLYVQM SSLRAEDTAVYYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGTQVT VSS | 262 |
| CRL0980 | EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSFAASGRTFSGILSAYAVGWFRQ APGKEREFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRTEDTALYHCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTTLTVTVSS | 263 |

[0152]

[0153]

표 4: 인간화 항-C5 VHH 도메인 후보의 CDR

| VHH 도메인 | CDR1 서열 [SEQ ID NO:] | CDR2 서열 [SEQ ID NO:] | CDR3 서열 [SEQ ID NO:] |
|---|-------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| LCP0146 LCP0179 LCP0182 LCP0187 LCP0188 LCP0195 LCP0197 LCP0199 LCP0203 CRL0960 CRL0961 CRL0962 CRL0972 CRL0973 CRL0974 | GRAFSDYAMA [13] | GIGWSGGDTLYADSVRG [18] | AARQGQYIYSSMRSDSYDY [20] |
| LCP0115 LCP0177 LCP0180 LCP0183 LCP0184 LCP0207 LCP0208 LCP0209 LCP0212 | GRTFSGILSPYAV G [14] | TITSGGSAIYTDSVKG [19] | AVRTRRYGSNLGEVPQENEY GY [21] |
| LCP0143 LCP0178 LCP0181 LCP0185 LCP0186 | EMGATINVMA [327] | RLPLDNNIDYGDFAKG [325] | NVLLSRQINGAYVH [326] |
| CRL0303 | GRHFSYAMA [15] | GIGWSGGDTLYADSVRG [18] | AARQGQYIYSSMRSDSYDY [20] |
| CRL0304 CRL0305 | GRAHSDYAMA [16] | GIGWSGGDTLYADSVRG [18] | AARQGQYIYSSMRSDSYDY [20] |
| CRL0307 | GRHHSYAMA [17] | GIGWSGGDTLYADSVRG [18] | AARQGQYIYSSMRSDSYDY [20] |
| LCP0296 CRL0726 CRL0728 CRL0730 CRL0731 CRL0963 CRL0964 CRL0965 CRL0975 CRL0976 | VGTISDYGMG [264] | SISWGGMWTYADSVKG [266] | GRGRMYRGIGNSLAQPKSYG Y [268] |

[0154]

| | | | |
|---|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| CRL0977 | | | |
| LCP0302 CRL0727 CRL0729 CRL0732 CRL0733 CRL0966 CRL0967 CRL0968 CRL0978 CRL0979 CRL0980 | GRTFSGILSAYAV G [265] | TITSGGSTLSADSVKG [267] | AVRTWPYGSNRGEVPTENEY GH [269] |

[0155]

[0156]

모 라마 잔기로의 역 돌연변이를 인간화 평가로부터 선택된 프레임워크에 도입하여, 선택된 변이체의 친화도를 개선시켰다. 역 돌연변이된 변이체의 서열을 표 5에 나타내었다. 구축물을 HEK293F 세포에서 발현시키고, 생물층 간섭계에 의해 결합에 대해 평가하였다.

[0157] 표 5. 역 돌연변이를 갖는 항-C5 VHH 인간화 변이체

| 변이체 명칭 | 역 돌연변이된 변이체 서열 | SEQ ID NO |
|-----------------------|---|--------------|
| LCP0115 변이체 | | |
| LCP0204 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 270 |
| LCP0205 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGREFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 232 |
| LCP0206 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTLSRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 271 |
| LCP0207 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 5 |
| LCP0208 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 6 |
| LCP0209 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSVLYLQMN SLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 7 |
| LCP0210 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLKAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTV TVSS | 272 |
| LCP0211 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRPEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 273 |
| LCP0212 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQ APQGLEFVATITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVT VSS | 8 |
| LCP0146 변이체 | | |

[0158]

| | | |
|---------|---|-----|
| LCP0193 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 274 |
| LCP0194 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG KREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 275 |
| LCP0195 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 1 |
| LCP0196 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISKDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 276 |
| LCP0197 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 2 |
| LCP0198 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 277 |
| LCP0199 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMN SLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 3 |
| LCP0200 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLSLQMNS LRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 278 |
| LCP0201 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNS LKAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 279 |
| LCP0202 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 280 |
| LCP0203 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYDAMAWFRQAPG QGLEFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 4 |

[0159]

- [0160] 실시예 7. 인간 혈청 알부민에 결합하는 VHH 도메인의 단리
- [0161] 알부민은 혈청에서 풍부한 단백질이고, 사구체 여과 장벽을 통한 여과에 의한 제거를 피하기에 충분한 분자량을 갖는다. 세포내 분해에 의한 혈청으로부터 알부민의 제거는 낮은 pH에서 일어나는 FcRn과 알부민의 상호작용에 의해 억제된다. 이 상호작용은 알부민-FcRn 복합체를 혈장으로 다시 이동시키고, 알부민이 혈액의 더욱 중성인 pH에 노출될 때 혈액으로 다시 방출된다.
- [0162] 항-HSA VHH의 생성 방법에 대한 개요
- [0163] 면역 편향된 VHH 항-HSA 파지 디스플레이 라이브러리를 항-C5 VHH 도메인에 대한 및 항-HSA VHH 도메인에 대한 면역화된 람마의 B 세포로부터 생성하였다. HSA에 대해 1,000,000 초과의 중점 역가를 수득한 후에, PBMC를 수확하고, RNA를 단리하고, VHH 영역을 유전적으로 단리하였다. 실시예 2-4에서 항-C5 VHH 도메인에 대해 상세하게 기재된 바와 같이, 이들 항-HSA VHH 서열을 pIII 융합 파지미드로 클로닝하여, 6×10^8 개의 비의존성 클론의 라이브러리를 생성하였다. 표준 파지 디스플레이 패닝 기술을 이용하여 HSA 및 CSA (시노몰구스 원숭이 혈청 알부민)에 대해 반응성인 VHH 도메인을 선택하였다. 3 라운드의 패닝으로부터의 산출을 ELISA 및 생어(Sanger) 서열분석에 의해 분석하였다. 이와 동시에, 차세대 서열분석 (NGS)을 이용하여, 원래의 라이브러리 내의 서열 또는 패닝에 의해 농축된 서열의 집단을 실험하였다. 총 ~1000개의 클론을 단리하고, 이들 방법을 이용하여 분석하였다.
- [0164] 람마 면역화 및 VHH 파지 라이브러리 구축. 람마를 HSA에 의해 면역화시켰다. 일차 부스트는 완전 프로인트(Freund) 아주반트와 혼합된 500 μ g 항원으로 이루어졌다. 불완전 프로인트 아주반트 중 500 μ g 항원의 부스트 면역화를 2 주, 4 주, 8 주 및 12 주째에 제공하였다. 혈청 역가를 각각의 부스트로부터 대략 2 주 후에 시험 출혈에 의해 모니터링하였다. 시험 출혈을 ELISA에 의해 분석하여, 면역 반응의 역가를 결정하였다. 항-HSA 혈청 역가를 1:100,000 희석에 대해 예비 출혈보다 20배 높은 신호에서 검출하였고, 따라서 500 mL의 생성 출혈을 가공하여, RNA 단리 및 라이브러리 생성에 대해 $\sim 7 \times 10^8$ PBMC를 수득하였다. PBMC로부터의 총 RNA를 페놀/클로로포름 추출에 이어, 실리카-스핀 컬럼에 의해 정제하고, 총 RNA를 RNase 무함유 물로 용리시켰다. RNA의 품질을 OD_{260/280} 비를 결정함으로써 및 아가로스 겔 전기영동에 의해 평가하였다. 람마 중쇄 특이적 역 프라이머를 사용하여 cDNA를 합성하였다. VHH (중쇄 단독) 단편을 겔 전기영동을 통해 VH (통상적인 중쇄) 단편으로부터 분리시켰다.
- [0165] VHH 단편을 *SfiI* 부위에 의해 변형시키고, pADL-10b에 클로닝시키고, DNA 라이브러리를 TG1 세포로 형질전환시켰다. 총 6×10^8 개의 비의존성 클론이 라이브러리에 대해 수득되었다. 모든 클론을 수확하고, 사용할 때까지 -80°C에서 25% 글리세롤 중에 보관하였다. 라이브러리 품질은 정확한 판독 프레임에 갖는 삽입체의 존재, 독특성, 및 프라이머 서열의 존재에 대해 105개의 클론의 분석에 의해 입증되었다.
- [0166] 파지 디스플레이 패닝 및 스크리닝. 3.75×10^{10} 개의 세포를 포함하는 항-HSA VHH 라이브러리 글리세롤 스톱의 분취량을 2% 글루코스 및 100 μ g/mL 카르베니실린으로 보충된 2xYT 배지에서 배양하였다. 세포를 37°C에서 ~250 rpm에서 진탕시키면서 ~0.6의 OD₆₀₀이 수득될 때까지 성장시켰다. 헬퍼 파지를 20의 감염 다중도 (MOI)에 첨가하고, 배양물을 진탕시키지 않고 30 분 동안 인큐베이션한 후, 37°C에서 30 분 동안 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 세포를 수확하고, 25 μ g/mL 카르베니실린, 50 μ g/mL 카나마이신 및 200 μ M IPTG로 보충된 2xYT 배지 중에 재현탁시켰다. 배양물을 밤새 30°C 및 250 rpm에서 진탕시켰다. 배지를 원심분리에 의해 정화하고, 1/4 부피의 10% PEG-8000/2.5 M NaCl을 첨가하여 파지를 침전시키고, 얼음 상에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 파지를 SLA3000 회전기에서 4°C에서 15 분 동안 7500 rpm에서 원심분리하여 펠렛화시켰다. 펠렛을 수퍼블록 (썬도 사이언티픽(Thermo Scientific), 37515) 중에서 재현탁시켰다.
- [0167] 분취량의 파지를 M280 스트렙타비딘 비드 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 11205D)에 의해 실온에서 30 분 동안 탈락시키고, 자석을 이용하여 비드를 제거하고, 파지-함유 상청액을 새로운 에펜도르프 튜브로 옮겼다. 파지를 10 μ g의 비오티닐화 HSA로 보충하고, 실온에서 30 분 동안 회전시키면서 인큐베이션한 다음, M280 스트렙타비딘 비드로 보충하여, 비오티닐화 HSA를 고정시켰다. 비드를 PBS/0.05% Tween 세척 완충제로 11회 세척하고, 0.1 M 글리신, pH 2.7로 용리시킨 다음, 용리 완충제를 1 M Tris, pH 9.0으로 중화시켰다. 용리된 파지를 로그 파지 TG1 세포로 레스큐(rescue)하고, 250 cm x 250 cm LB 카르베니실린, 2% 글루코스 트레이 상에서 성장물을 회복시켰다. 역가를 분취량의 파지 레스큐의 계열 희석에 의해 측정하였다. 선택을 위해 분취량의 라운드 1 성장물 및 5 μ g의 비오티닐화 HSA를 사용하여 두번째 패닝을 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 수행

하였다.

- [0168] HSA에 대한 반응성에 대해 클론을 스크리닝하기 위해, 개별 클론을 96 웰 플레이트에 골라내고, 100 $\mu\text{g/mL}$ 카르베니실린 및 2% 글루코스로 보충된 250 μL 부피의 2xYT 중에서 밤새 37°C에서 배양하였다. 5 μL 의 고밀도 밤샘 배양물을 250 μL 의 신선한 배지로 옮겨서 각각의 웰을 계대 배양하였다. 코딩된 삽입체를 결정하기 위해 회전 환 증폭 서열 분석을 위한 분취량을 제공하였다. 세포를 ~ 0.6 의 OD_{600} 으로 성장시킨 다음, 20의 MOI에서 1 시간 동안 M13 헬퍼 파지로 보충하였다. 세포를 원심분리에 의해 수확하고, 배지를 100 $\mu\text{g/mL}$ 카르베니실린 및 50 $\mu\text{g/mL}$ 카나마이신으로 보충된 웰당 250 μL 의 2xYT로 교체하였다. 이어서, 플레이트를 밤새 30°C에서 250 rpm에서 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 배지를 원심분리에 의해 정화하여, ELISA 검정에서 사용하기 위한 파지 상청액을 제조하였다.
- [0169] ELISA 분석을 위해, 스트렙타비딘-코팅되고 사전 차단된 96-웰 플레이트 (피어스(Pierce), 15500)를 2 $\mu\text{g/mL}$ 의 has-비오틴과 함께 30 분 동안 실온에서 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척한 다음, 차단을 실온에서 1 시간 동안 반복하였다. 플레이트를 다시 세척하고, 50 μL 의 정화된 상청액으로 실온에서 30 분 동안 보충하였다. 플레이트를 3회 세척한 다음, 차단 완충제 중에서 항-M13 HRP 항체 (지이 헬쓰케어, Cat # 27-9421-01)와 함께 실온에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 4회 세척한 다음, 1-스텝 울트라 TMB-ELISA 시약 (써모 사이언티픽, Cat # 34029)으로 보충하고, 색을 발현시키고, 반응을 2 M 황산 정지 용액을 이용하여 중단시켰다. 바이오라드 아이마크(BioRad iMark) 플레이트 판독기를 사용하여 OD_{450} 판독을 결정하였다.
- [0170] NGS를 이용하여 원래의 라이브러리 내의 서열 또는 패닝에 의해 농축된 서열의 집단을 실험하였다. NGS의 경우, 파지미드 DNA를 초기 라이브러리, 라운드 1 패닝, 및 라운드 2 패닝의 성장물로부터 분리하였다. VHH 카세트의 제한 소화에 의해 파지미드로부터 방출시키고, VHH 코딩 밴드를 아가로스 겔 전기영동에 의해 분리하고, DNA를 DNA 친화도 컬럼을 이용하여 정제하였다. 이 DNA를 라이브러리 생성 및 MiSeq 2x300 플랫폼 상에서의 분석을 위해 제공하였다.
- [0171] 실시예 8. HSA에 결합하는 VHH 도메인의 발현 및 정제
- [0172] 상기 방법론을 이용하여 선택된 VHH 서열을 N-말단 신호 펩티드 및 C-말단 6x His-태그 (서열식별번호:324)를 사용하여 합성하고, 포유동물 발현 구축물에 클로닝하였다. 공개된 MSA21 VHH 도메인 (국제 공개 번호 WO 2004/062551 A2) 및 개별 클론의 유전자 변형된 버전 (탈글리코실화 또는 인간화)을 젠블록스(GeneBlocks) (인테그레이티드 디엔에이 테크놀로지스(Integrated DNA Technologies))의 합성 및 표준 포유동물 발현 벡터로의 주입 클로닝에 의해 제조하였다. 이들 구축물을 293expi 세포에 형질감염시키고, 상청액을 형질감염 이후 96 시간째에 수확하였다. 상청액을 PBS에 대해 투석하고, VHH-His 단백질을 표준 크로마토그래피 방법을 이용하여 정제하였다. 정제된 단백질을 PBS로 완충제 교환하고, OD 및 소광 계수를 이용하여 정량화하였다.
- [0173] 실시예 9. 가용성 HSA, CSA 및 마우스 혈청 알부민에 결합하는 고정된 VHH 도메인의 특징분석
- [0174] 포유동물 발현 벡터를 293 expi 발현계에서 생성된 112개의 VHH 서열 및 단백질에 대해 생성하였다. VHH 서열을 먼저 SDS-PAGE 및 쿠마시 염색에 의해 분석하여, 공지된 표준과 비교한 대략적인 농도를 결정하였다. 이어서, 상청액 농도를 정규화하고, 옥텟 HTX (팔(Pal1)/포르테마이오) 상에서 생물층 간섭계에 적용하였다. 펜타-His 센서를 동역학 완충제에 60 초 동안 노출시켜, 기준선 측정을 수립하였다. 이어서, 두번째 기준선을 동역학 완충제에서 120 초에 걸쳐 수립하기 전에, 센서에 VHH-His 함유 상청액을 300 초 동안 로딩하였다. 이어서, 팁을 동역학 완충제 중에서 100 nM HSA 또는 CSA와 함께 600 초 동안 인큐베이션하고, 추가의 600 초에 걸쳐 해리를 측정하였다.
- [0175] 분석한 112개의 VHH 도메인 중에서, 12개의 도메인이 비오틴닐화 HSA에 결합하는 것으로 입증되었고, 3개의 클론 (HAS040, HAS041 및 HAS042)이 비오틴닐화 CSA 및 비오틴닐화 HSA 둘 다와 상호작용하였다. 그의 1개 이상의 인간화 버전을 비롯하여 이들 12개의 항-HSA VHH 도메인의 서열을 표 6에 나타내었고, 이들 항-HSA VHH 도메인의 CDR을 표 7에 나타내었다.

[0176] 표 6. 항-알부민 VHH 도메인에 대한 서열

| VHH 도메인 | 서열 | SEQ ID NO: |
|---------|---|------------|
| HAS020 | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFGSDAA GWFRQASGKEREFVASISWGGYTYADSVKGRF TISSDNVKNVTYLMNSLTPEDTAVYFCATGNRY SDYRISLVTPSQYEWGQGTQVTVS | 22 |
| HAS038 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTGSGHSFSTYTV GWFRQAPGEERKFVASISWSEVTLYGDSVKGRF TISRDNRKKTLYLMHSLKPEDSAIYYCAAKRG RPTDSSDDYFYWGQGTQVTVSS | 23 |
| HAS040 | QVQLNESGGGMVQAGGSLRLSCAASGRTVSNYAA GWFRQAPGKEREFVAAINWNKTTTYADSVKGRFI ISREYAKNTVALQMNSLKPEDTAVYYCAAVFRIV APKTQYDYDYWGQGTQVTVSS | 24 |
| HAS041 | QVQLIESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRPVSNYAA AWFRQAPGKEREFVAAINWNKTATYADSVKGRFT ISRDNASTVALQMNSLKPEDTAVYYCAAVFRVV APKTQYDYDYWGQGTQVTVSS | 25 |
| HAS042 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAA AWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFT ISRDNAKNSLYLMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVV APKTQYDYDYWGQGTQVTVSS | 26 |
| HAS044 | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAI GWFRQAPGKAREFVARVSTIAGDTDYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADSYN VRLVTGEADYWGEGTQVTVSS | 27 |
| HAS077 | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAI GWFRQAPGKAREFVARVSTIAGDTDYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAADSYN VRLGTGEADYWGEGTQVTVSS | 28 |
| HAS079 | EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFTFSNYAI GWFRQAPGKAREFVARVSTIAGDTDYANAVKGRF TISRDNAKNTVYLMNSLKPDDTAVYYCAAESYN VRLVTGEADYWGEGTQVTVSS | 29 |
| HAS080 | QVRLAESGGGRVQAGESLRLSCVASGRTFSNDAA GWFREASGKEREFVASISWSGNYTYADSVKGRF TISEDNVKNVTYLMNTSLKPEDTAVYYCAAGNRY SDYRISLVTPRLYEWGQGTQVTVS | 30 |
| HAS081 | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSDAA GWFRQASGKEREFVAASWSGNYTYSADSVKGRF TISSDNVKNVTYLMNSLKPEDTAVYLCAAGNRY SDYRISLVTPSQYEWGQGTQVTVS | 31 |
| HAS091 | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFGSDAA | 32 |

[0177]

| | | |
|--------|--|----|
| | GWFRQASGKEREFVASISWGGYTYADSGTGRF TISSDNVKNVTYLMNSLTPEDTAVYFCATGNRD SDYRISLVTPSQYEWGQGTQVTVS | |
| HAS093 | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFGSDAA GWFRQASGKEREFVASISWGGYTYADSGKGRF TISSDNVKNVTYLMNSLTPEDTAVYFCATGNRY SDYRISLVTPSQYDYWGQGTQVTVS | 33 |
| HAS096 | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFGSDAA GWFRQASGKEREFVASISWGGYTYADSVKGRF TSSSDNVKNVTYLMNSLTPEDTAVYFCATVNR SDYRISLVTPSQYEWGQGTQVTVS | 34 |

[0178]

[0179] 표 7. 항-알부민 VHH 도메인에 대한 CDR 서열.

| VHH 도메인 | CDR1 서열 [SEQ ID NO:] | CDR2 서열 [SEQ ID NO:] | CDR3 서열 [SEQ ID NO:] |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| HAS020 | GRTFGSDA [35] | ISWSGGYT [44] | ATGNRYSDYRISLVTPSQYEY [52] |
| HAS038 | GHSFSTYT [36] | ISWSGEVT [45] | AAKRGGRPDSSDDYFY [53] |
| HAS040 | GRTVSNYA [37] | INWNKTTT [46] | AAVFRIVAPKTQYEYDY [54] |
| HAS041 | GRPVSNYA [38] | INWNKTAT [47] | AAVFRVVPKTYDYDY [55] |
| HAS042 | GRPVSNYA [38] | INWQKTAT [48] | AAVFRVVPKTYDYDY [55] |
| HAS044 | GRTFSSYA [39] | VSTIAGDT [49] | AADSYNVRLVTGEADY [56] |
| HAS077 | GRTFSSYA [39] | VSTIAGDT [49] | AADSYNVRLGTGEADY [57] |
| HAS079 | GFTFSNYA [40] | VSTIAGDT [49] | AAESYNVRLVTGEADY [58] |
| HAS080 | GRTFSNDA [41] | ISWSGNYT [50] | AAGNRYSDYRISLVTPRLYEY [59] |
| HAS081 | GRTFSSDA [42] | ISWSGNYT [50] | AAGNRYSDYRISLVTPSQYEY [60] |
| HAS091 | GRTFGSDA [43] | ISWSGGYT [51] | ATGNRSDYRISLVTPSQYEY [61] |
| HAS093 | GRTFGSDA [43] | ISWSGGYT [51] | ATGNRYSDYRISLVTPSQYDY [62] |
| HAS096 | GRTFGSDA [43] | ISWSGGYT [51] | ATVNRYSDYRISLVTPSQYEY [63] |

[0180]

[0181] 실시예 10. 비아코어에 의한 알부민-결합 동역학의 특징분석

[0182] HSA 또는 CSA에 대한 VHH 도메인 HAS040 및 HAS041의 결합 동역학을 비아코어 3000 장비 상에서 SPR을 이용하여 측정하였다. 테옥시리보올리고뉴클레오타이드를 함유하는 바이오틴 캡처(Biotin CAPture) 시약 (지이 헬스케어로부터 입수함)으로 포화된 CAP 칩 상에서 비오틴닐화 알부민을 포획하였다. 정제된 VHH 도메인의 농도를 5 분 동안 50 μ l/min의 유속에서 주사하였다. VHH 도메인당 3가지 농도를 평가하였다. 결합된 피분석물을 600 초 동안 해리되게 하였다. 각각의 농도 이후에 6 M 구아니딘 HCl/ 0.25 M NaOH를 2 분 동안 10 μ l/min에서 주사함으로써 칩 표면을 재생시켰다. 동역학을 pH 7.4 및 pH 6.0에서 HBS-EP 완충제 중에서 1:1 랭뮤어(Langmuir) 모델 (국지적 R_{max} 및 상수 RI) 및 이중 기준 차감 (샘플 농도 주기로부터 완충제 농도 주기의 차감 및 평행 기준 유동 세포의 차감)을 이용하여 측정하였다. MSA21 VHH 도메인 (국제 공개 번호 WO 2004/062551 A2) (서열:

LEQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTFSRFGMTWVRQAPGKGVEW
VSGISSLG DSTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYC
TIGGSLNPGGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:322)

[0183]

[0184] 을 제조하여, 이들 검정에서 비교인자로서 사용하였다.

[0185] 이 검정의 결과를 표 8에 도시하였다. 결합 친화도를 0.3-5 nM 범위에서 관찰하였고, HAS040 및 HAS041 도메인이 pH 6 및 pH 7.4 둘 다에서 반감기 연장을 용이하게 하기에 충분한 친화도를 갖는 것으로 나타났다. 추가로, 이들 VHH 도메인은 매우 유사한 친화도로 CSA 및 HSA에 결합하는 것으로 입증되었고, 이는 영장류에서 수행되는 반감기 연장 연구의 예측 특성을 강화시켰다.

[0186] 표 8. 항-알부민 VHH 도메인의 비아코어 특징분석의 결과.

| 샘플 | 알부민/pH | k_a | k_d | K_D | χ^2 |
|-------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| | | (1/MS) | (1/s) | (M) | |
| HAS40 | CSA/pH6.0 | 3.68E+05 | 2.81E-04 | 7.64E-10 | 0.05 |
| | CSA/pH7.4 | 1.04E+06 | 5.62E-04 | 5.39E-10 | 0.1 |
| | HSA/pH6.0 | 4.45E+05 | 2.08E-04 | 4.66E-10 | 0.09 |
| | HSA/pH7.4 | 1.29E+06 | 4.40E-04 | 3.41E-10 | 0.03 |
| HAS41 | CSA/pH6.0 | 3.12E+05 | 7.39E-04 | 2.37E-09 | 0.41 |
| | CSA/pH7.4 | 1.07E+06 | 1.23E-03 | 1.15E-09 | 0.18 |
| | HSA/pH6.0 | 3.73E+05 | 3.87E-04 | 1.04E-09 | 0.12 |
| | HSA/pH7.4 | 1.23E+06 | 5.66E-04 | 4.61E-10 | 0.03 |
| MSA21 | CSA/pH6.0 | 2.80E+05 | 1.53E-03 | 5.47E-09 | 0.05 |
| | CSA/pH7.4 | 5.61E+05 | 2.16E-03 | 3.85E-09 | 0.05 |
| | HSA/pH6.0 | 3.30E+05 | 1.81E-03 | 5.46E-09 | 0.06 |
| | HSA/pH7.4 | 1.13E+06 | 3.93E-03 | 3.49E-09 | 0.07 |

[0187]

[0188] 실시예 11. VHH 및 FcRn에 의한 비경쟁적 알부민 결합의 입증

[0189] 엔도시토시스 소낭으로부터 알부민의 재순환은 FcRn과의 상호작용에 의해 매개된다. 따라서, VHH가 HSA와 FcRn의 상호작용을 간섭하는지 여부를 결정하는 것이 중요하였다. HAS040 및 HAS041 VHH 도메인이 FcRn과 동일한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위해, 항-HSA VHH 도메인으로 포화된 HSA와 FcRn의 결합을 비아코어 3000 장비 상에서 pH 6.0에서 HBS-EP 완충제 중에서 분석하였다. HSA를 CM5 칩 상에 직접적으로 고정시켜, 아민 커플링을 이용하여 250 RU (공명 단위)의 목표 밀도에 도달하였다. VHH 도메인을 대략 1-10 $\mu\text{g/mL}$ 로 희석하고 주사하여, 포화에 도달하였다 (50 $\mu\text{L/min}$ 에서 3 분). 1가지 농도의 FcRn을 HSA:VHH 표면 상에 주사하여, 5 분 동안 50 $\mu\text{L/min}$ 에서 동역학을 획득하였다. 재생시키기 전에 180 초 동안 해리되게 하였다. 20 μL 의 25 mM NaOH를 100 $\mu\text{L/min}$ 에서 주사함으로써 칩 표면을 재생시켰다. 동역학을 1:1 랭뮤어 모델 (국지적 R_{max} 및 상수 RI) 및 이중 기준 차감 (샘플 농도 주기로부터 완충제 농도 주기의 차감 및 평형 기준 유동 세포의 차감)을 이용하여 측정하였다.

[0190] 결과를 도 7에 도시하였다. 도 7a에서, FcRn과 HSA 포화된 표면의 직접적인 상호작용은 30 RU의 반응 차이를 초래하였다. HSA와 MSA21 (ADL021) (도 7b), HAS040 (도 7c) 또는 HAS041 (도 7d)의 복합체로 포화된 표면 상에 400 nM FcRn을 주사하였을 때 유사한 RU가 획득되었다. 이들 데이터를 기반으로 하여, HAS040 및 HAS041은 FcRn 결합을 간섭하지 않고, 알부민과 FcRn의 상호작용을 통해 엔도솜으로부터 재순환될 것으로 예상된다.

[0191] 실시예 12. 항-C5 및 항-알부민 이중특이적 융합 단백질의 생성

[0192] 항-C5 VHH 도메인을 항-알부민 도메인에 융합시켜, 이중특이적 분자를 생성하였다. 항-알부민 도메인의 4가지 상이한 링커 길이 ($(G_4S)_3$ (서열식별번호:106), $(G_4S)_4$ (서열식별번호:107), $(G_4S)_5$ (서열식별번호:108) 및 $(G_4S)_6$ (서열식별번호:109) 및 2가지 상이한 배향 (N-말단 또는 C-말단)을 평가하였다. 구축물을 HEK293F 세포에서 발현시키고, 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 정제된 융합 분자를 비아코어 실험에서 평가하였다. 인간 C5를 비오틴화시키고, 비아코어 칩 상에 고정시키고, 정제된 이중특이적 분자를 주사하여 칩을 포화시킨 후에 3가지 상이한 농도의 인간 혈청 알부민을 주사하여 동역학을 획득하였다. 상이한 링커 길이를 비교하기 위해 인간 혈청 알부민에 대해 측정된 친화도를 대용물로서 이용하였다. 이중특이적 융합체를 생성하기 위한 최적의 링커 길이로서 $(G_4S)_3$ (서열식별번호:106)을 선택하였다. N-말단 또는 C-말단 항-알부민 융합체 또한 동일한 실험에서 평가하였다. 상이한 배향이 상이한 항-C5 VHH 도메인에 대해 최적인 것으로 확인되었다. 구축물의 N- 대 C-말단 배향을 표 9에서 구축물 명칭 아래에 명시하였고, (C5/HSA)는 항-C5 도메인이 항-HSA 도메인에 대해 N-말단에 위치함을 나타낸다. 마찬가지로, (HSA/C5)는 항-HSA 도메인이 항-C5 도메인에 대해 N-말단에 위치함을 나타낸다.

[0193] 최적의 링커 길이를 선택한 후에, 일련의 상이한 이중특이적 융합 분자를 2가지 상이한 항-알부민 도메인에 융합된 인간화 항-C5 VHH 도메인을 사용하여 생성하였다 (표 8에 도시됨). 이들 구축물을 Expi293 세포에서 발현

시키고, 단백질 A 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 정제된 이중특이적 융합 단백질을 용혈 검정에서 시험하고, 결과를 도 3a 및 3b에 도시하였다.

[0194] 표 9: 항-C5/항-알부민 융합 단백질

| 명칭 | 서열 | SEQ ID NO: |
|---------------------|--|------------|
| CRL0400 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRHFSYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDWGQGTTLVTVSS | 64 |
| CRL0401 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDWGQGTTLVTVSS | 65 |
| CRL0402 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRHSDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDWGQGTTLVTVSS | 66 |
| CRL0403 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRHFSYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDWGQGTTLVTVSS | 67 |
| CRL0404 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDWGQGTTLVTVSS | 68 |
| CRL0405 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRHSDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDWGQGTTLVTVSS | 69 |
| CRL0406 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKERE FVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAAVFRVAPKTQYDYDWGQGTTLVTVSSGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRHFSYAMAWFRQAPGQERE FVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDWGQGTTLVTVSS | 70 |

[0195]

| 명칭 | 서열 | SEQ ID NO: |
|---------------------|--|------------|
| CRL0407 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKERE FVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQERE FVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 71 |
| CRL0408 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKERE FVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRHSDYAMAWFRQAPGQERE FVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 72 |
| CRL0409 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKERE FVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRHSDYAMAWFRQAPGQERE FVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTA VYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 73 |
| CRL0410 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKERE FVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQERE FVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTA VYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 74 |
| CRL0411 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKERE FVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRHSDYAMAWFRQAPGQERE FVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTA VYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGLTVTVSS | 75 |
| CRL0483 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQAPG KGLFVSTITSGGSAIYTDVSKGRFTISRDNAKDSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWV RQAPGKGPPEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSS | 76 |
| CRL0484 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQAPG KGLFVSTITSGGSAIYTDVSKGRFTISRDNAKDSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWF RQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGLTVTVSS | 77 |
| CRL0485 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSGILSPYAVGWFRQAPG KGLFVSTITSGGSAIYTDVSKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAVRTRRYGSLNLEVPQENEYGYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWV RQAPGKGPPEWVSSISGSGSDTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGLTVTVSS | 78 |

[0196]

| 명칭 | 서열 | SEQ ID NO: |
|---------------------|---|------------|
| CRL0486 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPG KGLEFVSTITSGGSAIYTDsvkgrFTISRDNakNTLYLQMNslRAE DTAVYYCAVRTRRYGsnlGEVPQENEYGYWQGTLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWF RQAPGKEREfVSAINWQKTATYADsvkgrFTISRDNakNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQTLVTVSS | 79 |
| CRL0487 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPG KGLEFVSTITSGGSAIYTDsvkgrFTISRDNakNSVYLQMNslRAE DTAVYYCAVRTRRYGsnlGEVPQENEYGYWQGTLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESggGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWV RQAPGKGPewVSSISGSGSDTLyADsvkgrFTISRDNskNTLYLQMN NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTlVTVSS | 80 |
| CRL0488 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPG KGLEFVSTITSGGSAIYTDsvkgrFTISRDNakNSVYLQMNslRAE DTAVYYCAVRTRRYGsnlGEVPQENEYGYWQGTLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWF RQAPGKEREfVSAINWQKTATYADsvkgrFTISRDNakNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQTLVTVSS | 81 |
| CRL0489 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPG QGLEFVATITSGGSAIYTDsvkgrFTISRDNskNTLYLQMNslRAE DTAVYYCAVRTRRYGsnlGEVPQENEYGYWQGTLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLLESggGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWV RQAPGKGPewVSSISGSGSDTLyADsvkgrFTISRDNskNTLYLQMN NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTlVTVSS | 82 |
| CRL0490 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPG QGLEFVATITSGGSAIYTDsvkgrFTISRDNskNTLYLQMNslRAE DTAVYYCAVRTRRYGsnlGEVPQENEYGYWQGTLVTVSSGGGGSG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWF RQAPGKEREfVSAINWQKTATYADsvkgrFTISRDNakNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQTLVTVSS | 83 |
| CRL0491 (C5/HSA) | EVQLLESggGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGP WVSSISGSGSDTLyADsvkgrFTISRDNskNTLYLQMNslRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTlVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSdyAMAWFRQAPGQEREfVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTNSRDNSKNTLYLQMNslRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDYWGQTLVTVSS | 84 |
| CRL0492 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKERE FVSAINWQKTATYADsvkgrFTISRDNakNSLYLQMNslRAEDTAV YYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSdyAMAWFRQAPGQERE FVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTNSRDNSKNTLYLQMNslRAEDTA VYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQTLVTVSS | 85 |
| CRL0493 (C5/HSA) | EVQLLESggGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGP WVSSISGSGSDTLyADsvkgrFTISRDNskNTLYLQMNslRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTlVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSdyAMAWFRQAPGQEREfVAGIGWS GGDTLYADSVRGRFTISRDNakNTLYLQMNslRAEDTAVYYCAARQ GQYIYSSMRSDSYDYWGQTLVTVSS | 86 |

[0197]

| 명칭 | 서열 | SEQ ID NO: |
|---------------------|--|------------|
| CRL0494 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS | 87 |
| CRL0495 (C5/HSA) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVTVSS | 88 |
| CRL0496 (C5/HSA) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS | 89 |
| CRL0497 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSYAMAWFRQAPGQGLEFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVTVSS | 90 |
| CRL0498 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS | 91 |
| CRL0499 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTNSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVTVSS | 92 |
| CRL0500 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS | 93 |

[0198]

| 명칭 | 서열 | SEQ ID NO: |
|---------------------|---|------------|
| CRL0501 (HSA/C5) | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQGLEFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVTVSS | 94 |
| CRL0502 (HSA/C5) | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS | 95 |

[0199]

[0200]

4가지 이종특이적 분자 CRL0483, CRL0484, CRL0499 및 CRL0500을 결합 및 기능적 검정을 기반으로 하여 우선순위를 매겼다. CRL0483, CRL0484, CRL0499 및 CRL0500에 대해 인간 C5와의 결합에 대한 비아코어 친화도 측정치를 표 10에 나타내었고, 기능 평가를 도 3, 4 및 5에 도시하였다. 이들 4가지 이종특이적 분자를 시노폴구스 원숭이에서 생체내 약동학적 연구에서 평가하였다.

[0201] 표 10: pH 7.4 및 pH 6.0에서 우선순위 융합의 비아코어 측정

| 샘플 | C5 | pH | k_a (1/Ms) | k_d (1/s) | K_D (M) | χ^2 |
|---------|------|-----|-----------------|----------------|--------------|----------|
| CRL0483 | hC5 | 7.4 | 2.25e5 | 2.42e-4 | 1.07e-9 | 0.03 |
| | cC5 | 7.4 | 9.15e4 | 2.20e-5 | 2.40e-10 | 0.01 |
| CRL0484 | hC5 | 7.4 | 7.01e4 | 7.69e-5 | 1.10e-9 | 0.04 |
| | cC5 | 7.4 | 9.15e4 | 2.2e-5 | 2.40e-10 | 0.01 |
| CRL0499 | hC5* | 7.4 | 2.22e6 | 3.32e-4 | 1.5e-10 | 3.3 |
| | cC5 | 7.4 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. |
| CRL0500 | hC5 | 7.4 | 2.88e6 | 6.72e-4 | 2.33e-10 | 0.65 |
| | cC5 | 7.4 | 2.00e6 | 8.48e-4 | 4.2e-10 | 0.04 |
| CRL0483 | hC5 | 6.0 | 4.00e4 | 2.11e-04 | 5.27e-09 | 0.02 |
| | cC5 | 6.0 | 3.71e4 | 4.62e-5 | 1.25e-9 | 0.02 |
| CRL0484 | hC5 | 6.0 | 4.25e5 | 2.36e-4 | 5.56e-10 | 0.02 |
| | cC5 | 6.0 | 4.82e4 | 6.17e-6 | 1.28e-10 | 0.03 |
| CRL0499 | hC5* | 6.0 | 2.51e6 | 1.12e-3 | 4.48e-10 | 0.24 |
| | cC5 | 6.0 | 1.92e6 | 3.88e-3 | 2.02e-9 | 0.31 |
| CRL0500 | hC5* | 6.0 | 8.02e6 | 1.519e-3 | 1.89e-10 | 1.06 |
| | cC5* | 6.0 | 3.91e6 | 2.5e-3 | 6.41e-10 | 3.16 |

[0202]

[0203] 실시예 13. 이중특이적 융합 단백질의 약동학적 분석

[0204]

정제된 단백질을 10 mg/kg으로 시노물구스 원숭이에게 정맥내로 또는 피하로 투여하였다. 시험 물품당 투여 그룹당 3마리의 원숭이를 사용하였다. 이중특이적 분자의 약동학 성질을 각각의 구축물에 대한 시그니처 펩티드를 사용하여 LC-MS 기반 정량화에 의해 측정하였다. PK 프로파일을 도 6에 도시하고, 파라미터를 표 11에 기재하였다.

[0205]

표 11: 시노물구스 원숭이에서 10 mg/kg의 시험 물품 이후 PK 파라미터

| 시험 물품 | $t_{1/2}$ (h) | t_{max} (h) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ($\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$) | C_L (mL/h/kg) | V (mL/kg) | F (%) |
|------------|---------------|---------------|-----------------------------------|--|-------------------------------|-----------|-------|
| CRL0483 IV | 139 | 1.33 | 324 | 47900 | 0.211 | 42.0 | |
| CRL0484 IV | 125 | 1 | 382 | 43700 | 0.238 | 43.0 | |
| CRL0483 SC | 103 | 20 | 238 | 46412 | 0.218 | 32.5 | 97 |
| CRL0484 SC | 75.9 | 24 | 161 | 32610 | 0.315 | 34.9 | 75 |
| CRL0499 IV | 170 | 2.11 | 299 | 53773 | 0.184 | 46.9 | |
| CRL0500 IV | 239 | 0.167 | 351 | 51929 | 0.205 | 62.5 | |
| CRL0499 SC | 220 | 32 | 146 | 58666 | 0.173 | 54.2 | 109 |
| CRL0500 SC | 209 | 32 | 161 | 61475 | 0.163 | 49.0 | 118 |

[0206]

[0207]

이중특이적 융합 단백질에 대해 변이체 링커 서열을 또한 생성하였다. 이들 변이체 링커 서열을 비롯한 서열을 표 12에 나타내었다.

[0208] 표 12: 상이한 링커를 갖는 항-C5/항-알부민 이중특이체의 서열

| 명칭 | 서열 | SEQ ID NO |
|---------|---|-----------|
| CRL0952 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVS AINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDWGQGTTLTVSSSGGGGAGGGGAGGGGSEVQLVESGG GLVQPPGGSRLSCAASGRAHSDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LYADSVRGRFTNSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSS MRSDSYDYWGQGTTLTVSS | 96 |
| CRL0953 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSGILSPYAVGWFRQAPGKGL EFVSTITSGGSAIYTDSVKGRFTISRDNKDSLQYLMNSLRAEDTAVYY CAVTRRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTTLTVSSSGGGGAGGGGAGGGGS EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVS AINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDWGQGTTLTVSS | 97 |
| CRL0954 | EVQLVESGGGVVQAGDSLTLTCTAPVGTISDYGMGWFRQAPGKEREFVA SISWGGMMWTDYADSVKGRFTISRDNKNAVYLRMNSLNAEDTAVYYCGR GRMYRGINSLAQPKSYGYWGQGTQVTVSSSGGGGAGGGGAGGGGSEVQL VESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAINW QKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVV APKTQYDYDWGQGTTLTVSS | 98 |
| CRL0955 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSGILSAYAVGWFRQAPGKER EFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTLSRDNAKDTVYLMNSLKPEDTAVYY CAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGTQVTVSSSGGGGAGGGGAGGGGS EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVS AINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDWGQGTTLTVSS | 99 |
| CRL0956 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVS AINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDWGQGTTLTVSSSGGGGAGGGGAGGGGSEVQLVESGG GVVQAGDSLTLTCTAPVGTISDYGMGWFRQAPGKEREFVASISWGGMMW TDYADSVKGRFTISRDNKNAVYLRMNSLNAEDTAVYYCGRGRMYRGIN SLAQPKSYGYWGQGTQVTVSS | 100 |
| CRL0957 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVS AINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDWGQGTTLTVSSSGGGGAGGGGAGGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLRLSCAASGRFTSGILSAYAVGWFRQAPGKEREFVSTITSG GSTLSADSVKGRFTLSRDNAKDTVYLMNSLKPEDTAVYYCAVRTWPYG SNRGEVPTENEYGHWGQGTQVTVSS | 101 |

[0209]

[0210] 실시예 14. 펩티드 링커 서열의 변화

[0211] HAS042 (서열식별번호:26) 알부민 결합 도메인 및 CRL0305 (서열식별번호:11) 인간화 항-C5 VHH를 사용하여 구 축물을 생성하였다. 평가된 구축물을 표 13에 열거하였다.

[0212] 표 13. 융합 단백질의 생성을 위해 사용된 링커.

| 단백질 | 링커 | SEQ ID NO | 옥텟 결합- 인간 C5 및 인간 알부민 |
|----------|---------------------------|-----------|--------------------------|
| TPP-3211 | 항-알부민 도메인 없음 (항-C5 단독) | | 아니오 |
| TPP-3212 | 항-C5 도메인 없음 (항-알부민 단독) | | 아니오 |
| TPP-3213 | 링커 없음 | | 예 |
| TPP-3214 | GGGGS | 104 | 예 |
| TPP-3215 | EAAAKEAAAKEAAK | 110 | 예 |
| TPP-3216 | PAPAP | 111 | 예 |
| TPP-3217 | GGGGSAPAP | 112 | 예 |
| TPP-3218 | PAPAPGGGGS | 113 | 예 |
| TPP-3219 | GSTSGKSSEGKG | 114 | 예 |
| TPP-3220 | GGGDSGGGDS | 115 | 예 |
| TPP-3221 | GGGESGGGES | 116 | 예 |
| TPP-3222 | GGGSGGGGS | 105 | 예 |
| TPP-3223 | GGGDSGGGGS | 117 | 예 |
| TPP-3224 | GGGASGGGGS | 118 | 예 |
| TPP-3225 | GGGESGGGGS | 119 | 예 |
| TPP-3226 | ASTKGP | 120 | 예 |
| TPP-3227 | ASTKGPSVFPLAP | 121 | 예 |
| TPP-3228 | GGGGGGGP | 123 | 예 |
| TPP-3229 | GGGGGGGGP | 321 | 예 |
| TPP-3230 | PAPNLLGGP | 124 | 예 |
| TPP-3231 | PNLLGGP | 323 | 예 |
| TPP-3232 | GGGGGG | 125 | 예 |
| TPP-3233 | GGGGGGGGGGGG | 126 | 예 |
| TPP-3234 | APELPGGP | 127 | 예 |
| TPP-3235 | SEPQPQPG | 128 | 예 |
| TPP-1252 | GGGSGGGSGGGGS | 106 | 예 |

[0213]

[0214] 표 13에 열거된 26개의 구축물을 발현시키고, 융합 단백질을 인간 C5 및 알부민과의 결합 (표 13- 옥텟 결합), 응집물의 생성, 소수성 (HIC HPLC) 및 글리코실화 (전자분무 질량 분광분석법)에 대해 평가하였다. 옥텟 분석의 경우, 비오틴화 인간 C5를 CAP 칩 상에 포획시킨 후, 시험 이중특이적 분자를 주사하였다. 후속적으로, 다양한 농도의 알부민을 주사하였다. 동역학을 pH 7.4에서 측정하였다 (비아코어 3000). C5 및 알부민 둘 다에 결합된 모든 이중특이적 분자는 각각 알부민에 대해 유사한 친화도를 가졌다 (5-6 nM).

[0215] 이중특이적 융합 단백질을 시험관내 용혈 검정에서 용혈을 억제하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 데이터를 도 9a 및 9b에 도시하였다.

[0216] 표 14는 인간 C5 (hC5) 및 시노물구스 C5 (cC5)에 결합하는 CRL0500 및 CRL0952에 대한 결합 동역학을 도시한다.

[0217] 표 14. C5에 대한 이중특이적 결합의 동역학

| 샘플 | 항원 | pH | k_a (1/Ms) | k_d (1/s) | K_D (M) | Chi ² |
|---------|-----|-----|--------------|-------------|-----------|------------------|
| CRL0500 | hC5 | 7.4 | 9.60e+06 | 4.91e-04 | 5.12e-11 | 0.24 |
| CRL0500 | cC5 | 7.4 | 3.74e+06 | 8.18e-04 | 2.19e-10 | 0.01 |
| CRL0952 | hC5 | 7.4 | 1.01e+07 | 5.39e-04 | 5.36e-11 | 0.27 |
| CRL0952 | cC5 | 7.4 | 3.53e+06 | 7.86e-04 | 2.23e-10 | 0.01 |
| CRL0500 | hC5 | 6.0 | 7.56e+06 | 1.04e-03 | 1.38e-10 | 0.54 |
| CRL0500 | cC5 | 6.0 | 5.51e+06 | 4.10e-03 | 7.44e-10 | 0.07 |
| CRL0952 | hC5 | 6.0 | 5.84e+06 | 9.07e-04 | 1.55e-10 | 0.58 |
| CRL0952 | cC5 | 6.0 | 5.55e+06 | 3.99e-03 | 7.20e-10 | 0.06 |

[0218]

[0219] 표 15는 플라스부민(Plasbumin)[®] 및 시노물구스 알부민에 결합하는 CRL0500 및 CRL0952에 대한 결합 동역학을 도시한다.

[0220] 표 15. 알부민 이중특이적 동역학

| 샘플 | 알부민 | pH | k_a (1/Ms) | k_d (1/s) | K_D (M) | Chi ² |
|---------|-------|-----|--------------|-------------|-----------|------------------|
| CRL0500 | 플라스부민 | 7.4 | 3.70e06 | 3.46e-03 | 9.36e-10 | 0.30 |
| CRL0500 | 플라스부민 | 6.0 | 3.55e06 | 2.0e-03 | 5.63e-10 | 0.17 |
| CRL0952 | 플라스부민 | 7.4 | 3.98e06 | 3.59e-03 | 9.01e-10 | 0.21 |
| CRL0952 | 플라스부민 | 6.0 | 3.23e06 | 2.10e-03 | 6.49e-10 | 0.10 |
| CRL0500 | 시노 | 7.4 | 3.32e06 | 1.26e-02 | 3.78e-09 | 0.42 |
| CRL0500 | 시노 | 6.0 | 3.27e06 | 6.93e-03 | 2.12e-09 | 0.43 |
| CRL0952 | 시노 | 7.4 | 2.93e06 | 1.52e-02 | 5.19e-09 | 0.17 |
| CRL0952 | 시노 | 6.0 | 3.03e06 | 7.55e-03 | 2.49e-09 | 0.22 |

[0221]

[0222] 실시예 15. 항-C5 VHH 도메인의 pH-의존성 결합

[0223] 히스티딘 스캐닝을 항-C5 VHH 도메인 LCP0115, LCP0143, LCP0146 및 LCP0302에 대한 모든 CDR에 걸쳐 수행하였다. 단일 히스티딘 치환을 CDR에서 각각의 위치에서 생성하였다 (굵은 밑줄 친 글씨로 도시됨). 변이체를 Expi293 세포 배양물에서 형질감염시키고, pH-의존성 결합에 대해 pH 7.4, 6.0 및 5.5에서 평가하였다. 각각의 항체로부터의 몇몇 변이체는 pH-의존성 결합을 나타내었다. 이들 변이체를 표 16에 열거하였고, 그들의 pH-의존성 결합 반응을 도 11a-d에 도시하였다.

[0224] 표 16. 항-C5 VHH 도메인의 사전-인간화 히스티딘 스캐닝된 변이체.

| 변이체 명칭 | 히스티딘 변이체 서열 | SEQ ID NO |
|--------------------|--|-----------|
| LCP0115 변이체 | | |
| CRL0085 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQ APGKGREFVSTITSGGSAIYTD S VKGRFTLSRDNAKDTVYLQM NSLKPEDTAVYYC <u>H</u> VRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTQVT VSS | 281 |
| CRL0091 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQ APGKGREFVSTITSGGSAIYTD S VKGRFTLSRDNAKDTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAVTRRR <u>H</u> GSNLGEVPQENEYGYWGQGTQVT VSS | 282 |
| LCP0143 변이체 | | |
| CRL0120 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPEMGATINVMAYRQAPGK QRELVARLP <u>H</u> DNNIDYGDFAKGRFTISRDI T RNTVYLQMNNLK PDDTAVYYCNVLLSRQINGAYVHWGQGTQVTVSS | 283 |
| CRL0121 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPEMGATINVMAYRQAPGK QRELVARLP <u>L</u> HNNIDYGDFAKGRFTISRDI T RNTVYLQMNNLK PDDTAVYYCNVLLSRQINGAYVHWGQGTQVTVSS | 284 |
| CRL0133 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPEMGATINVMAYRQAPGK QRELVARLP <u>L</u> DNNIDYGDFAKGRFTISRDI T RNTVYLQMNNLK PDDTAVYYC <u>H</u> VLLSRQINGAYVHWGQGTQVTVSS | 285 |
| CRL0135 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPEMGATINVMAYRQAPGK QRELVARLP <u>L</u> DNNIDYGDFAKGRFTISRDI T RNTVYLQMNNLK PDDTAVYYCNV <u>H</u> LSRQINGAYVHWGQGTQVTVSS | 286 |
| CRL0144 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPEMGATINVMAYRQAPGK QRELVARLP <u>L</u> DNNIDYGDFAKGRFTISRDI T RNTVYLQMNNLK PDDTAVYYCNVLLSRQINGA <u>H</u> VHWGQGTQVTVSS | 287 |
| LCP0146 변이체 | | |
| CRL0149 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGR <u>H</u> FSDYAMAWFRQAPGK EREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTNSKDNAKNRMSLQMNSL KPEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTQVTVSS | 288 |
| CRL0150 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRA <u>H</u> SDYAMAWFRQAPGK EREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTNSKDNAKNRMSLQMNSL KPEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTQVTVSS | 289 |

[0225]

| | | |
|--------------------|--|-----|
| CRL0166 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSYAMAWFRQAPGK EREFVAGIGWSGGDT <u>H</u> YADSVRGRFTNSKDNAKNRMSLQMNSL KPEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGTQVTVSS | 290 |
| CRL0180 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRAFSYAMAWFRQAPGK EREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTNSKDNAKNRMSLQMNSL KPEDTAVYYCAARQGQ <u>H</u> IYSSMRSDSYDYWGQGTQVTVSS | 291 |
| LCP0302 변이체 | | |
| CRL0623 | EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSGILSHYAVGWFRQ APGKEREFVSTITSGGSTLSADSVKGRFTLSRDNAKDTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAVRTWPYGSNRGEVPTENEYGHWGQGTQVT VSS | 292 |

[0226]

[0227]

pH-의존성 결합에 대해 확인된 단일 히스티딘 돌연변이를 조합하여 pH 민감도를 증강시켰다. 이들 변이체의 서열을 표 17에 나타내었다. 이들 변이체를 생물층 간섭계에서 pH-의존성 결합에 대해 평가하고, 결과를 도 12a 및 12b에 도시하였다.

[0228] 표 17: 인간화 항-C5 VHH 도메인의 히스티딘 스캐닝 조합 변이체

| 변이체 명칭 | 히스티딘 변이체 서열 | SEQ ID NO |
|--------------------------|--|-----------|
| LCP0115 조합 변이체 | | |
| CRL0282 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPGKGLFVSTITSSGSAIYTDVSKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRR H GSNLGEVPQENEYGYWGQGTLLTVSS | 293 |
| LCP0146 조합 변이체 | | |
| CRL0303 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR HF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 9 |
| CRL0304 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR RA SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 10 |
| CRL0305 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR AF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 294 |
| CRL0306 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR AF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG HI YSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 295 |
| CRL0307 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR HH SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 12 |
| CRL0308 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR RA SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 296 |
| CRL0309 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR AF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG HI YSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 297 |
| CRL0310 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR HF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 298 |
| CRL0311 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR HF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG HI YSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 299 |
| CRL0312 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR RA SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 296 |

[0229]

| | | |
|---------|--|-----|
| CRL0313 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR RA SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG HI YSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 300 |
| CRL0314 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR AF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 297 |
| CRL0315 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR HH SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG QY IYSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 301 |
| CRL0316 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR HH SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT LY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG HI YSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 302 |
| CRL0317 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR RA SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG HI YSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 303 |
| CRL0318 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGR HF SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSSGGDT HY ADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGG HI YSSMRSDSYDYWGQGTLLTVSS | 304 |

[0230]

[0231] 실시예 16. 항-C5 및 항-알부민 이중특이적 융합체의 생성

[0232] 항-C5 VHH 도메인을 항-알부민 도메인에 융합시켜 이중특이적 분자를 생성하였다. 항-알부민 도메인의 4가지 상이한 링커 길이 ($(G_4S)_3$ (서열식별번호:106), ($(G_4S)_4$ (서열식별번호:107), ($(G_4S)_5$ (서열식별번호:108) 및 ($(G_4S)_6$ (서열식별번호:109) 및 2가지 상이한 배향 (N-말단 또는 C-말단)을 평가하였다. 생성된 분자의 서열을 표 18에 나타내었다. 구축물을 HEK293F 세포에서 발현시키고, 단백질 A 친화도 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 정제된 융합 분자를 비아코어 실험에서 평가하였다. 인간 C5를 비오틴화시키고, 비아코어 칩 상에 고정하고,

정제된 이중특이적 분자를 주사하여 칩을 포화시킨 후에 3가지 상이한 농도의 인간 혈청 알부민을 주사하여 동역학을 수득하였다. 상이한 링커 길이를 비교하기 위해 인간 혈청 알부민에 대해 측정된 친화도를 대용물로서 이용하였다. 이중특이적 융합체를 생성하기 위한 최적의 링커 길이로서 (G₄S)₃ (서열식별번호:106)을 선택하였다. N-말단 또는 C-말단 항-알부민 융합체 또한 동일한 실험에서 평가하였다. 상이한 배향이 상이한 항-C5 VHH 도메인에 대해 최적인 것으로 확인되었다.

[0233]

표 8: 항-C5/항-알부민 이중특이체의 링커 길이 및 배향 변이체의 서열

| 명칭 | 서열 | SEQ ID NO |
|---------|--|-----------|
| CRL0248 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWF RQAPGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLES GGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGP EWVSSISGSGSDT LYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLRSSQGTLVTVSS | 305 |
| CRL0249 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWF RQAPGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLES GGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGP EWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLRSSQGTLVTVSS | 306 |
| CRL0250 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWF RQAPGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLES GGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGP EWVSSISGSGSDT LYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSS | 307 |
| CRL0251 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILSPYAVGWF RQAPGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISRDNKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQENEYGYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLES GGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGK GP EWVSSISGSGSDT LYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSS | 308 |
| CRL0254 | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGP EWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSGILS PYAVGWF RQAPGKGLEFVSTITSGGSAIYTDVKGRFTISR DNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRRYGSNLGEVPQE NEYGYWGQGTLVTVSS | 309 |

[0234]

| | | |
|---------|--|-----|
| CRL0255 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTF SGILSPYAVGWFRQAPGKGLEFVSTITSGGSAIYTD SVKGR FTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRYGSNLG EVPQENEYGYWGQGTTLVTVSS | 310 |
| CRL0256 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGRTFSGILSPYAVGWFRQAPGKGLEFVSTITSGGSAIYTD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVRTRY GSNLGEVPQENEYGYWGQGTTLVTVSS | 311 |
| CRL0257 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGRTFSGILSPYAVGWFRQAPGKGLEFVSTITSGGS AIYTD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAV RTRYGSNLGEVPQENEYGYWGQGTTLVTVSS | 312 |
| CRL0272 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFS DYAMAWFRQAP GQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTLYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRS SQGTTLVTVSS | 313 |
| CRL0273 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFS DYAMAWFRQAP GQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGSGSDTL YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTTLVTVSS | 314 |
| CRL0274 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFS DYAMAWFRQAP GQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTTLVTVSS | 315 |
| CRL0275 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFS DYAMAWFRQAP GQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGPEWVS SISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSRSSQGTTLVTVSS | 316 |

[0235]

| | | |
|---------|---|-----|
| CRL0278 | EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFS DYAM AWFRQAPGQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTISRDN S KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSDSYDYW GQGT LVT VSS | 317 |
| CRL0279 | EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRA F SDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYSSMRSD SYDYW GQGT LVT VSS | 318 |
| CRL0280 | EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGRAFSDYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVR GRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQYIYS SMRSDSYDYW GQGT LVT VSS | 319 |
| CRL0281 | EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSFGMSWVRQAP GKGPEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAAS GRAFS DYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWSGGDTLYADSVRGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQG QYIYSSMRSDSYDYW GQGT LVT VSS | 320 |

[0236]

[0237]

일련의 상이한 이중특이적 융합 분자를 pH-의존성 결합이 있거나 또는 없이 인간화 항-C5 VHH 도메인을 사용하여 생성하였다. 항-C5 VHH 도메인을 2가지 상이한 항-알부민 도메인에 융합시켜 이중특이적 분자를 생성하였다 (표 9에 나타냄). 이들 구축물을 HEK293F 세포에서 발현시키고, 단백질 A 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 정제된 이중특이체를 용혈 검정에서 시험하고, 결과를 도 3a-d에 도시하였다.

[0238]

4가지 이중특이적 분자 CRL0483, CRL0484, CRL0499 및 CRL0500를 결합 및 기능적 검정을 기반으로 하여 우선순위를 매겼다. CRL0483, CRL0484, CRL0499 및 CRL0500에 대해 인간 C5와의 결합에 대한 비아코어 친화도 측정을 표 10에 나타내었고, 기능 평가를 도 5, 6 및 7에 도시하였다. 이들 4가지 이중특이적 분자를 시노물구스 원숭이에서 생체내 약동학적 연구에서 평가하였다.

[0239]

실시예 17. 이중특이적 융합 분자의 약동학적 분석

[0240]

정제된 단백질을 10 mg/kg으로 시노물구스 원숭이에게 정맥내로 또는 피하로 투여하였다. 시험 물품당 투여 그룹당 3마리의 원숭이를 사용하였다. 이중특이적 분자의 약동학을 각각의 구축물에 대해 특이적인 시그니처 펩티드를 사용하여 LC-MS 기반 정량화 검정에 의해 측정하였다. PK 프로파일은 도 6a 및 6b에 도시하였고, 파라미터를 표 20에 기재하였다.

[0241]

표 20. 시노물구스 원숭이에서 10 mg/kg의 시험 물품 이후 PK 파라미터

| 시험 물품 | t _{1/2} | t _{max} | C _{max} | AUC | C _L | V | F |
|------------|------------------|------------------|------------------|---------|----------------|-------|-----|
| | h | h | μg/mL | h*μg/mL | mL/h/kg | mL/kg | % |
| CRL0483 IV | 139 | 1.33 | 324 | 47900 | 0.211 | 42.0 | |
| CRL0484 IV | 125 | 1 | 382 | 43700 | 0.238 | 43.0 | |
| CRL0483 SC | 103 | 20 | 238 | 46412 | 0.218 | 32.5 | 97 |
| CRL0484 SC | 75.9 | 24 | 161 | 32610 | 0.315 | 34.9 | 75 |
| CRL0499 IV | 170 | 2.11 | 299 | 53773 | 0.184 | 46.9 | |
| CRL0500 IV | 239 | 0.167 | 351 | 51929 | 0.205 | 62.5 | |
| CRL0499 SC | 220 | 32 | 146 | 58666 | 0.173 | 54.2 | 109 |
| CRL0500 SC | 209 | 32 | 161 | 61475 | 0.163 | 49.0 | 118 |

[0242]

[0243]

본 개시내용이 다양한 실시양태를 기재하지만, 변동 및 변형이 일어날 것임이 관련 기술분야의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 첨부된 청구항은 이러한 모든 등가의 변동을 포괄하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에서 사용된 섹션 제목은 단지 조직적인 목적을 위한 것이며, 기재된 대상을 제한하는 것으로 파악되어서는 안된다.

[0244]

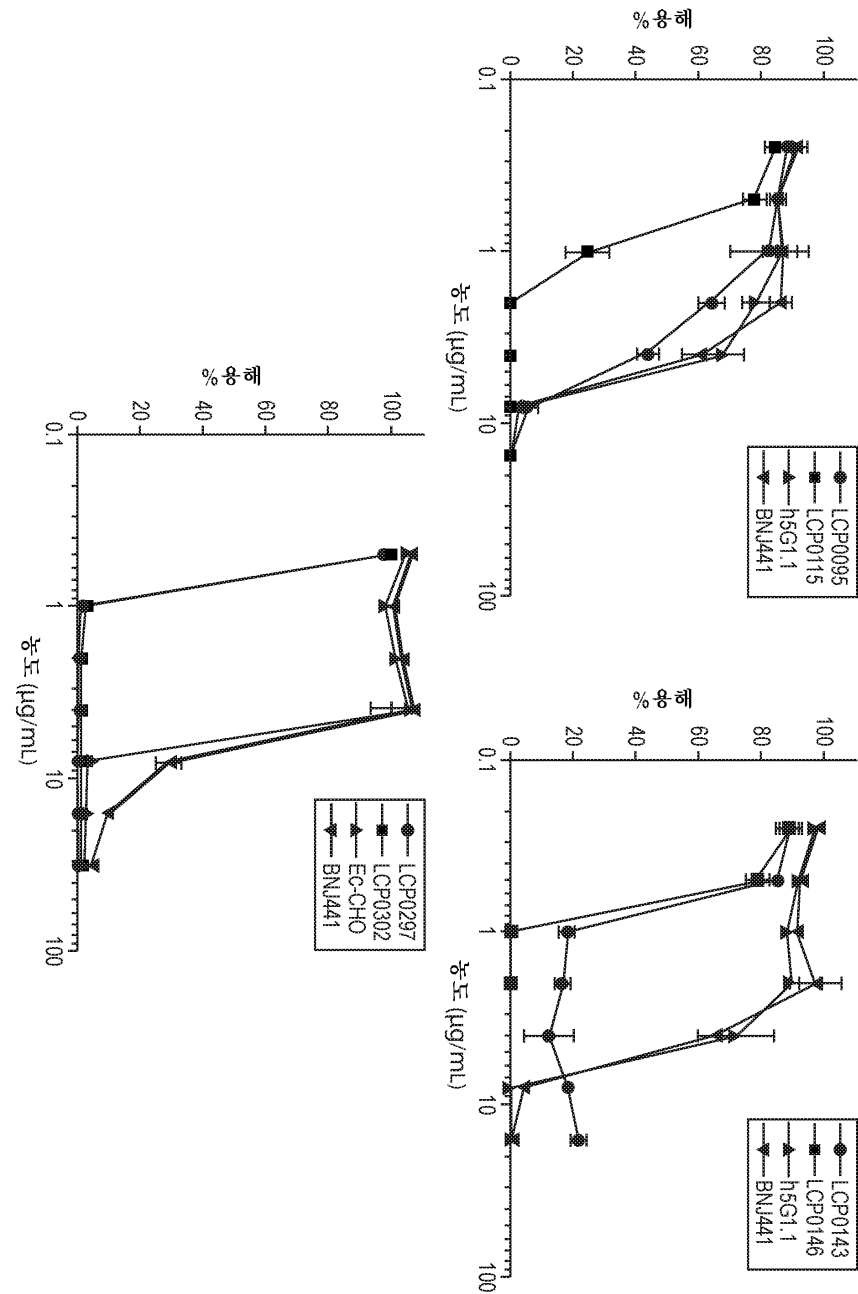
본원에 기재된 각각의 실시양태는 명백하게 모순되지 않는다면 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 조합될

수 있다. 특히, 바람직하거나 유리한 것으로 나타난 임의의 특징 또는 실시양태는 명백히 모순되지 않는다면 바람직하거나 유리한 것으로 나타난 임의의 다른 특징 또는 특징들 또는 실시양태 또는 실시양태들과 조합될 수 있다.

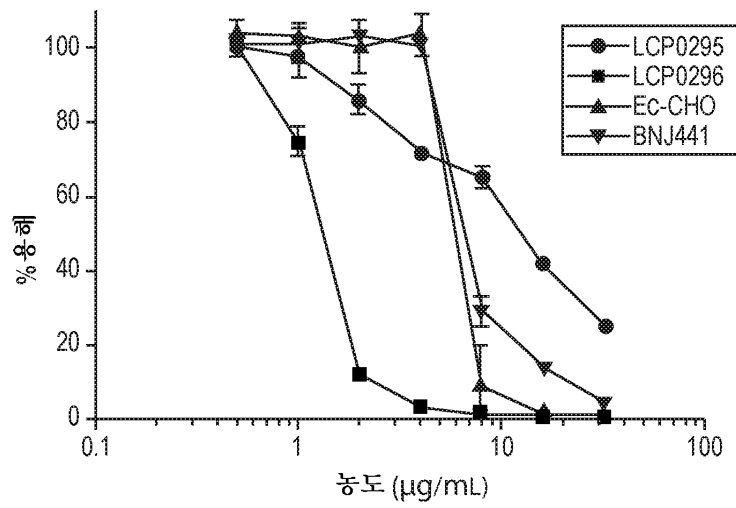
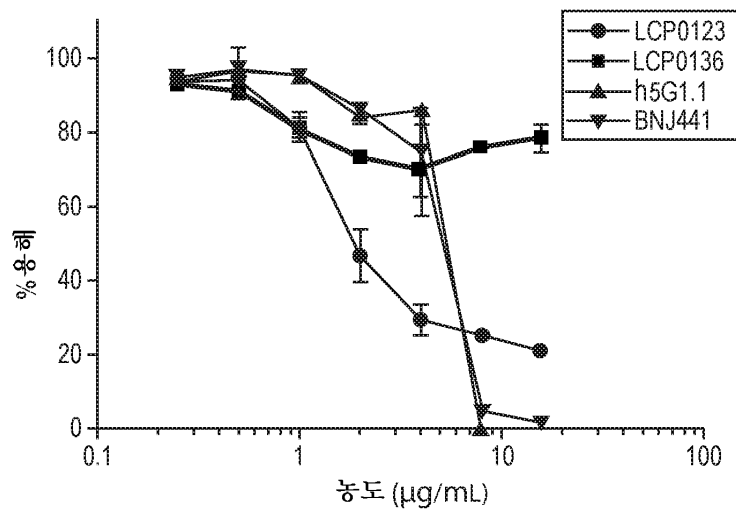
[0245] 본 출원에 인용된 모든 참고문헌은 명백히 본원에 참고로 포함된다.

도면

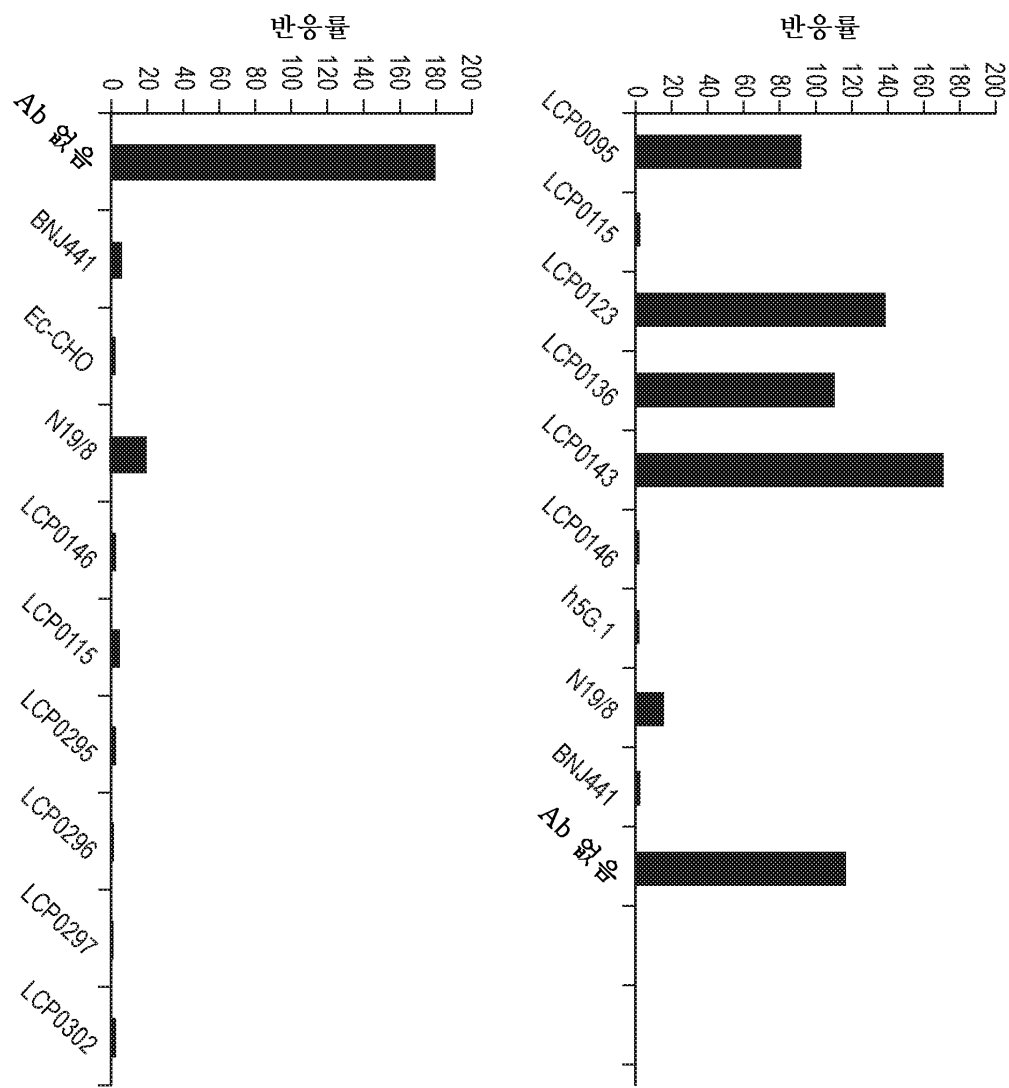
도면1a



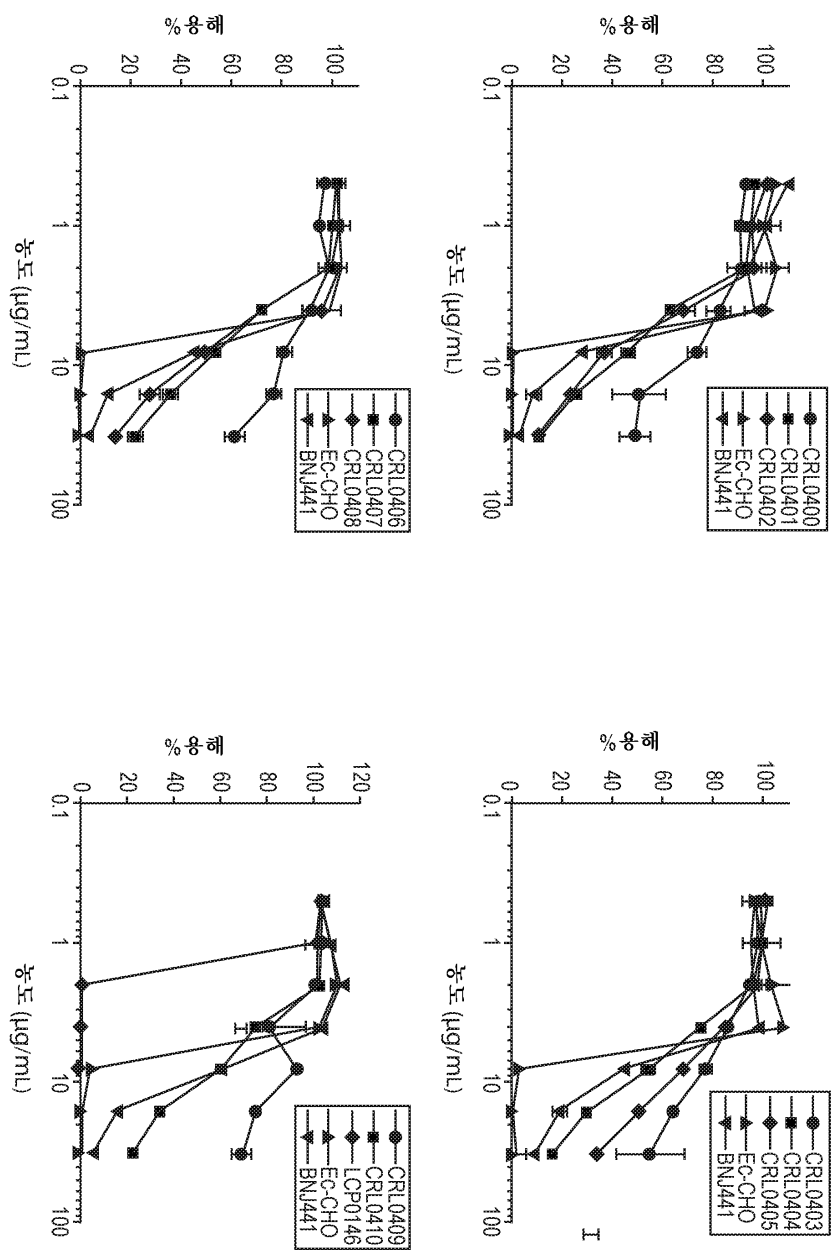
도면1b



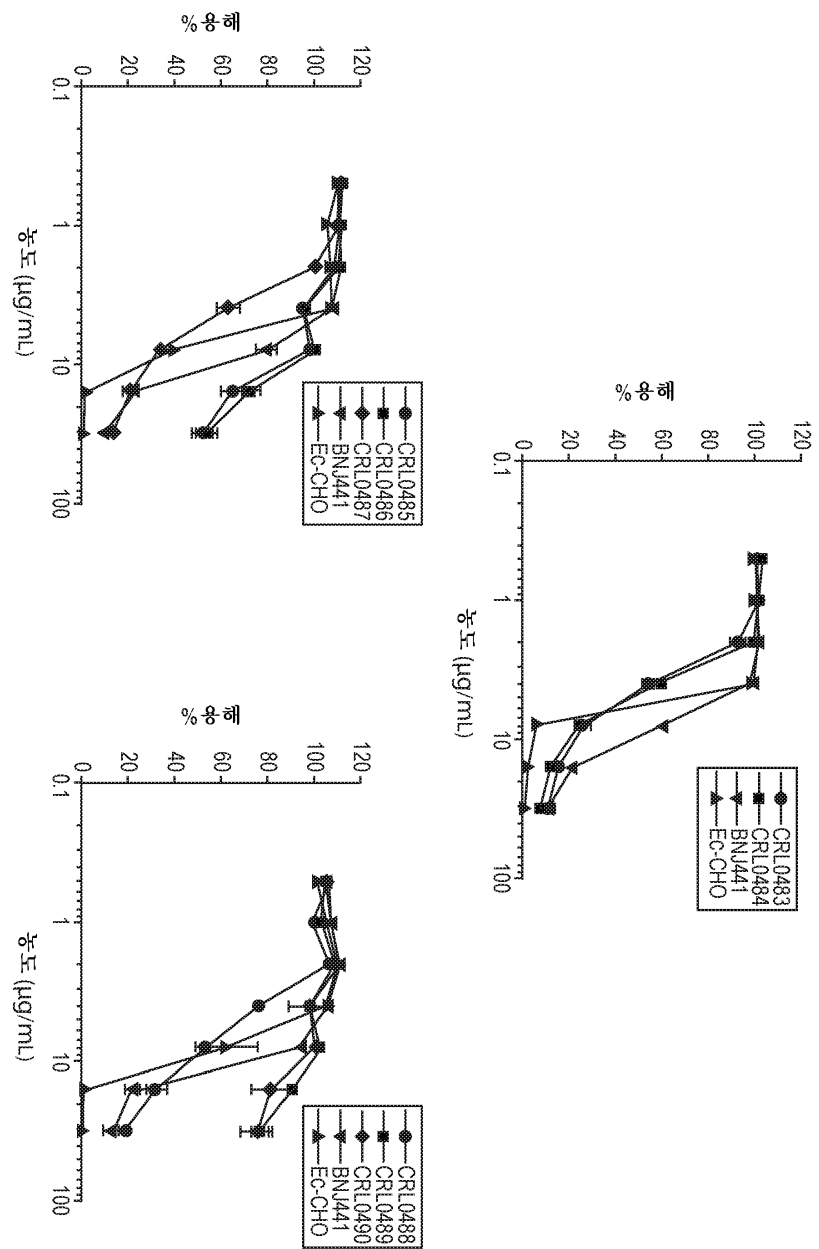
도면2



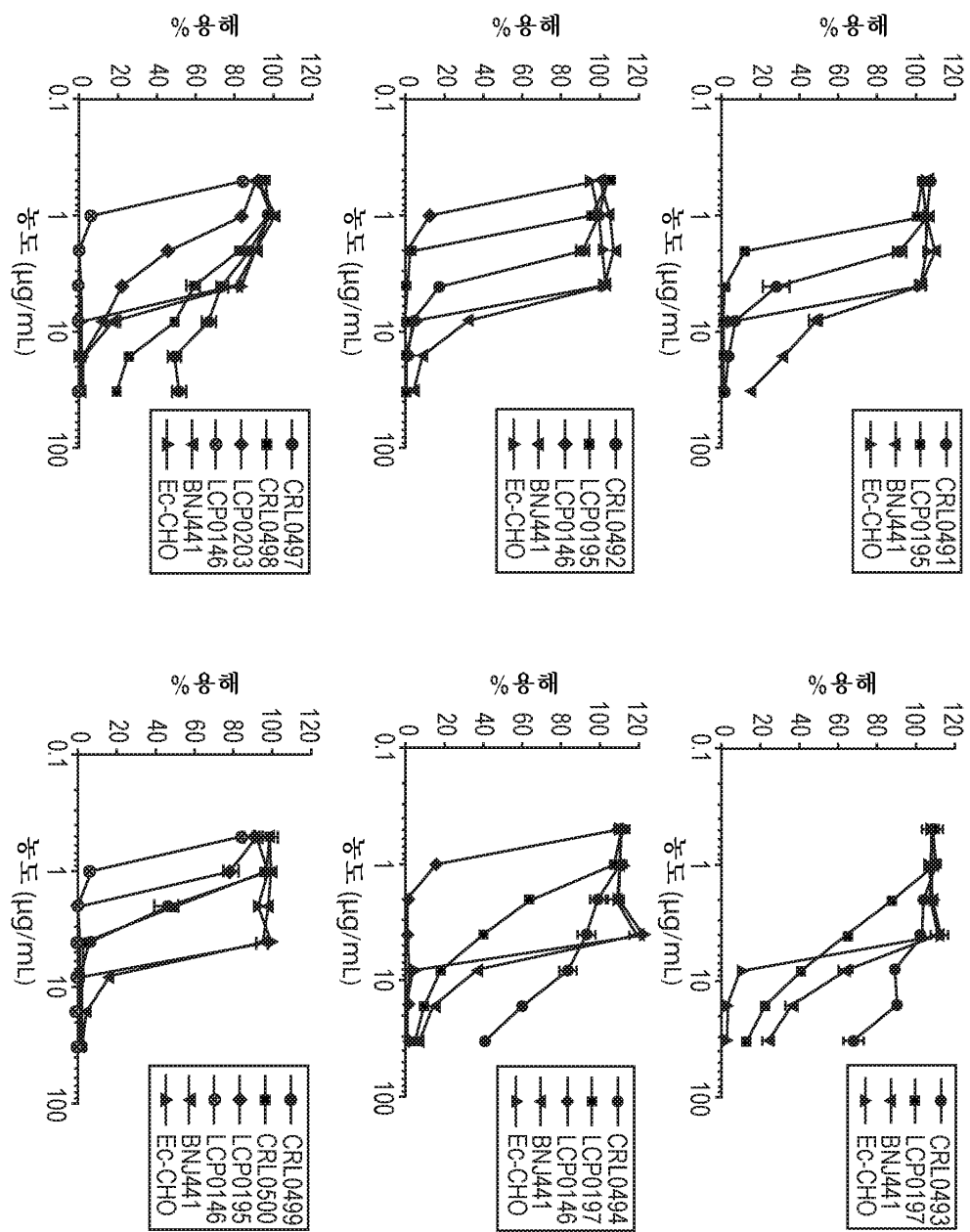
도면3a



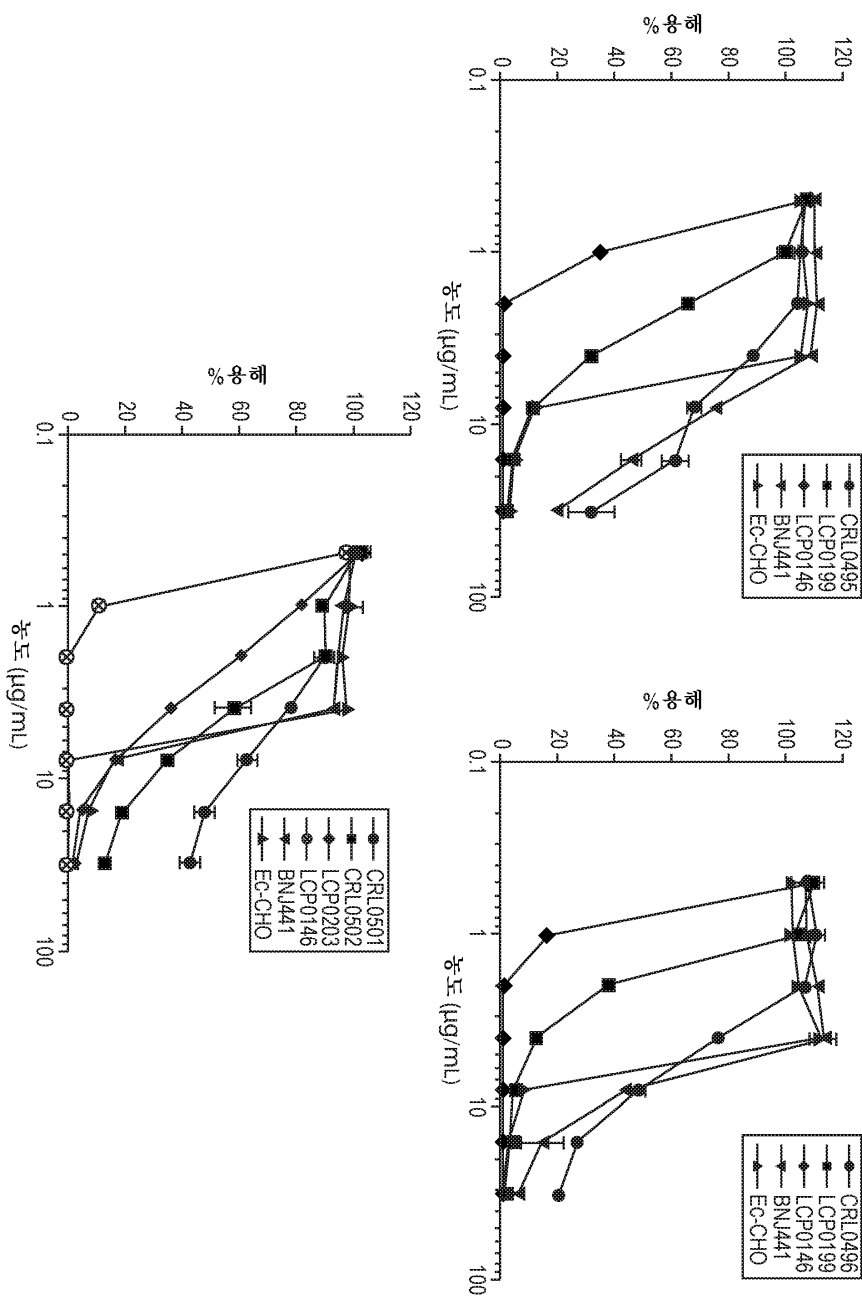
도면3b



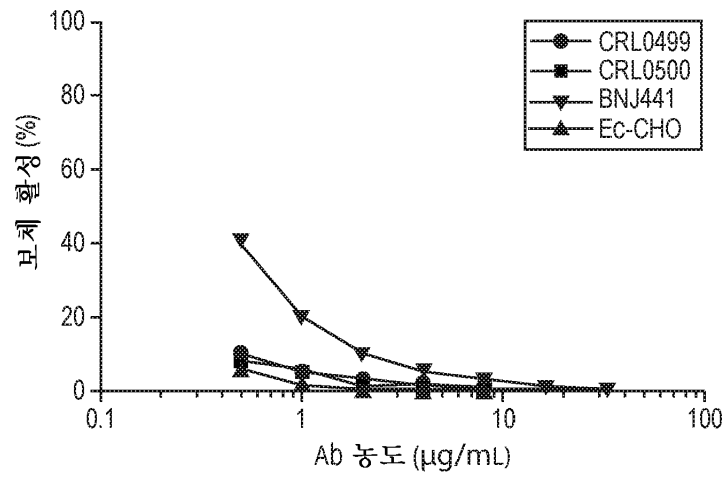
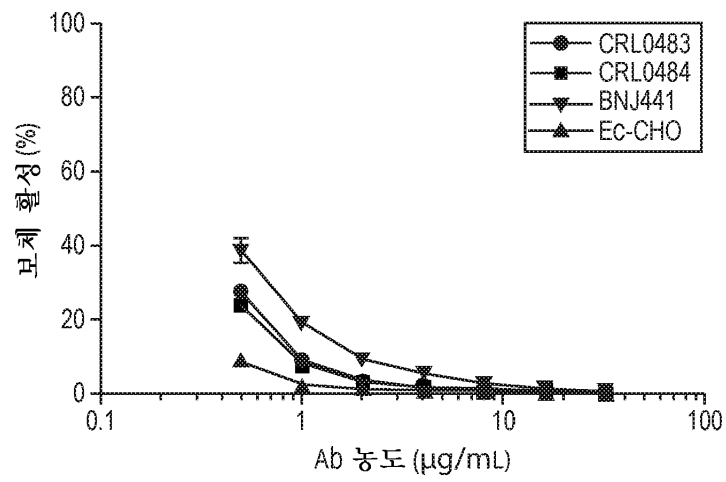
도면3c



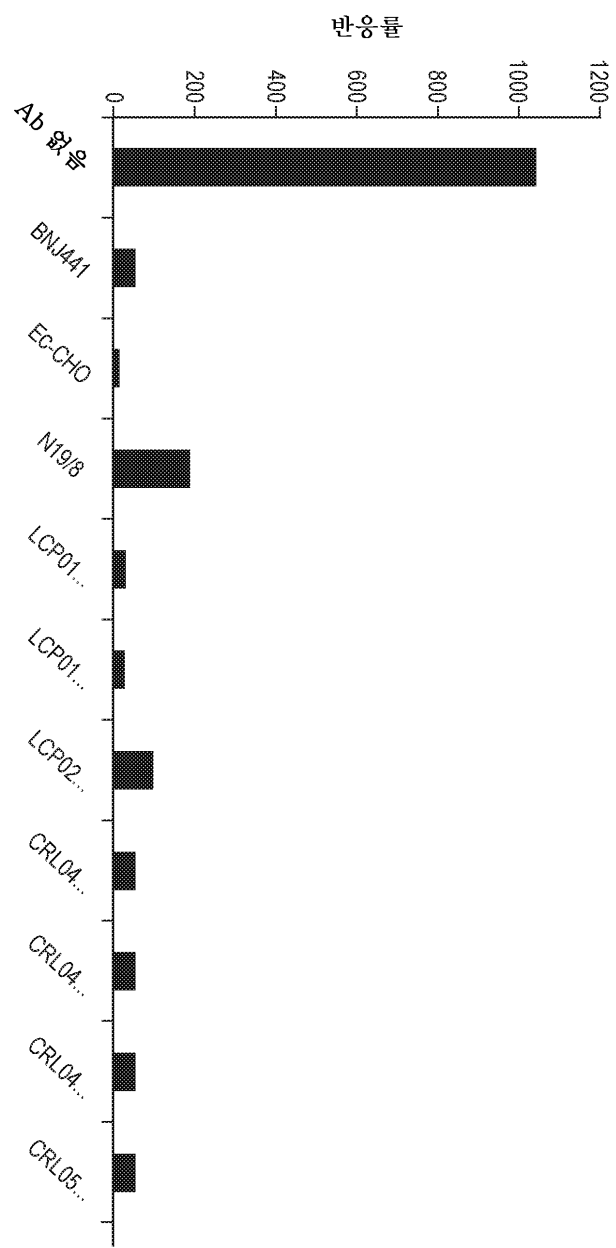
도면3d



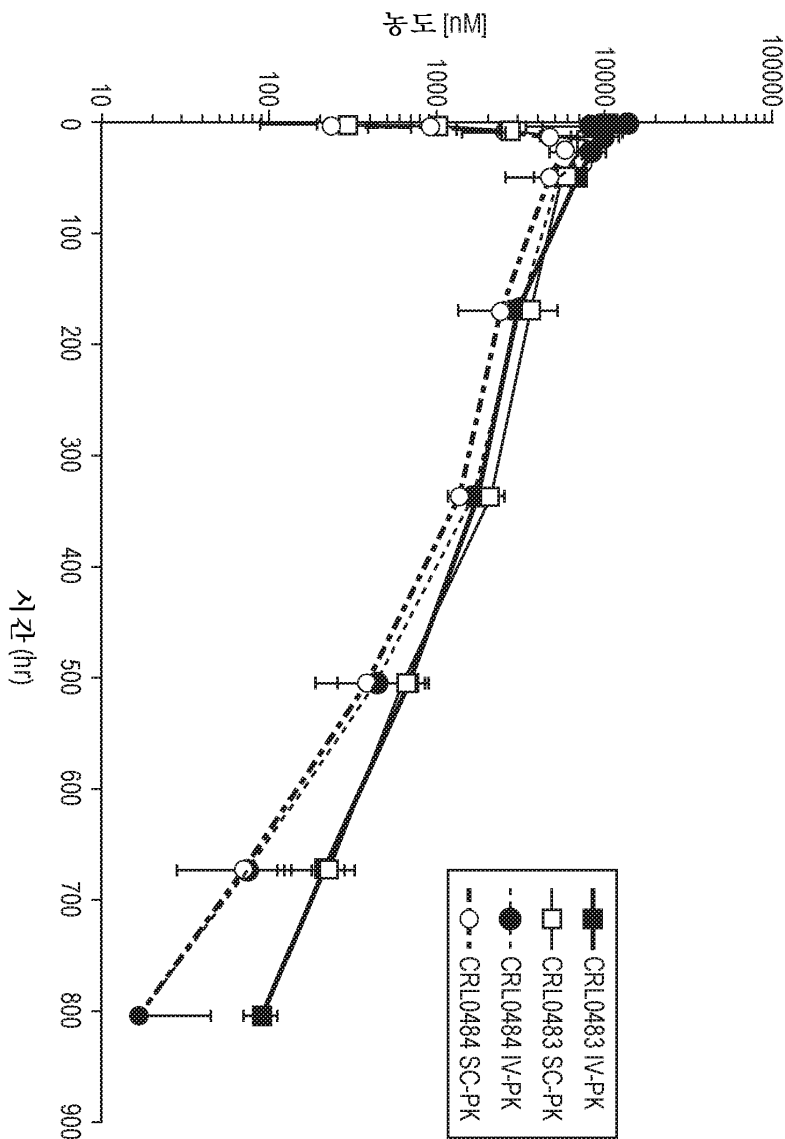
도면4



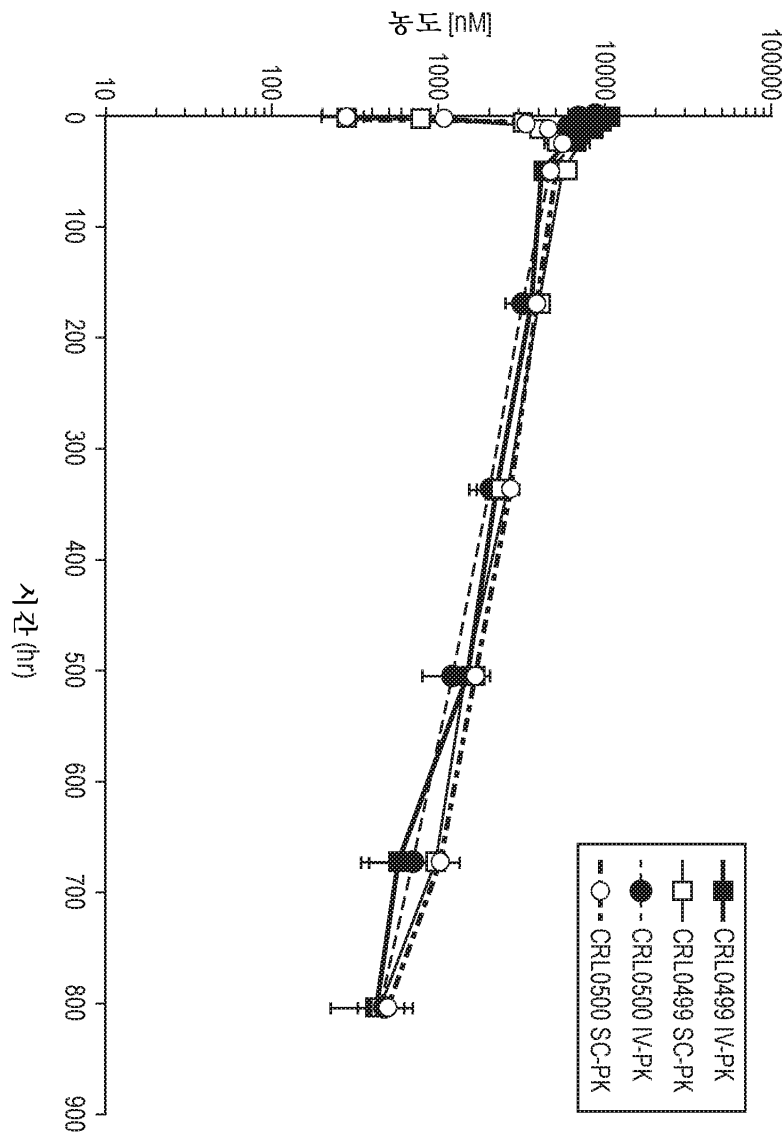
도면5



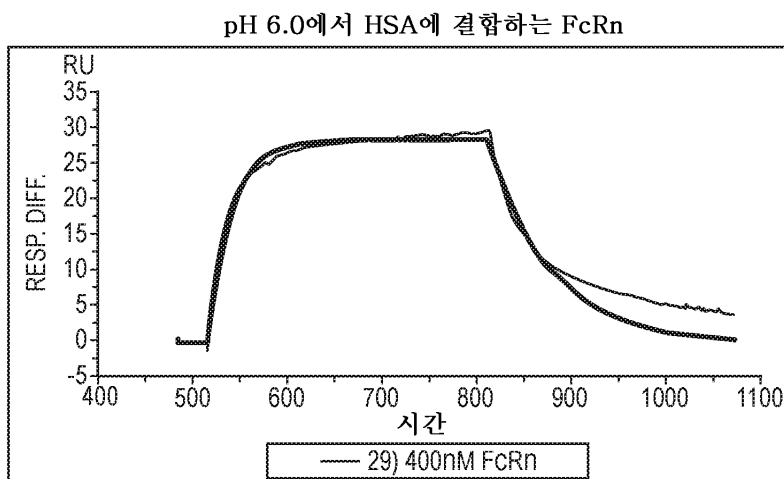
도면6a



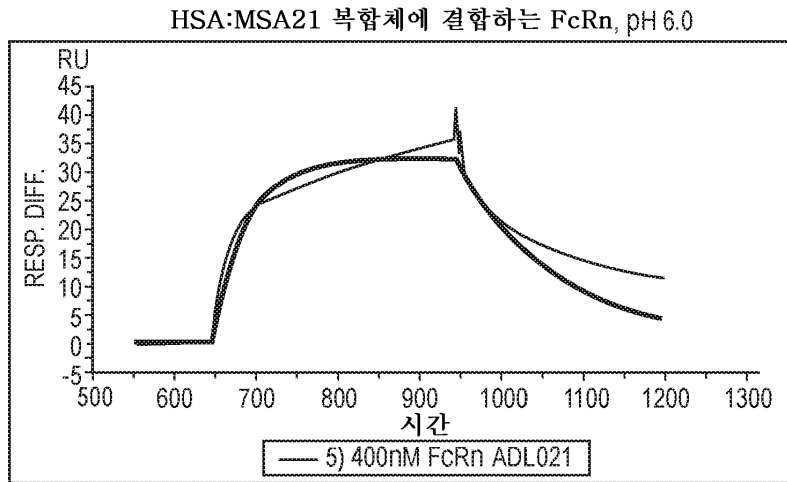
도면6b



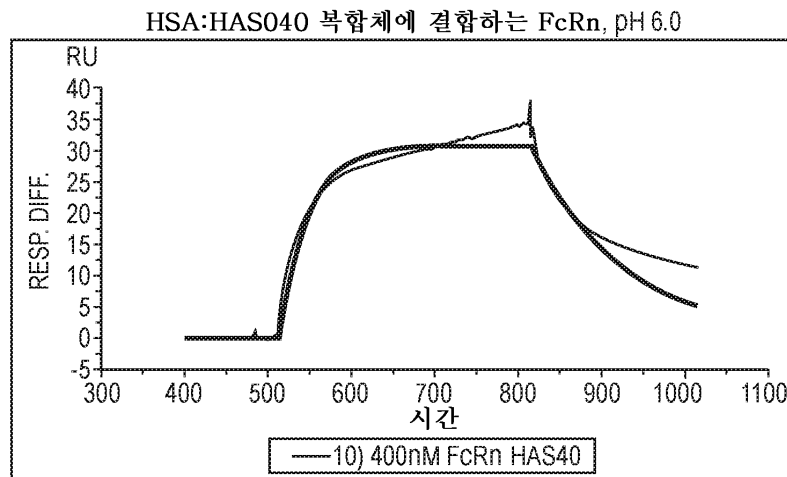
도면7a



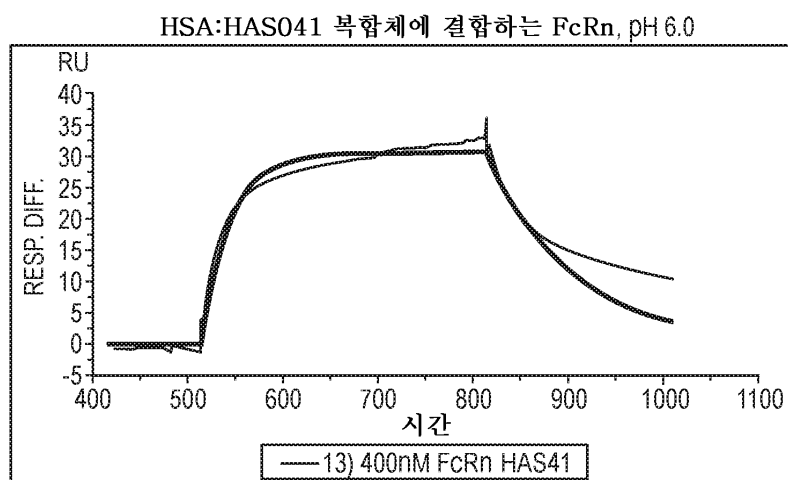
도면7b



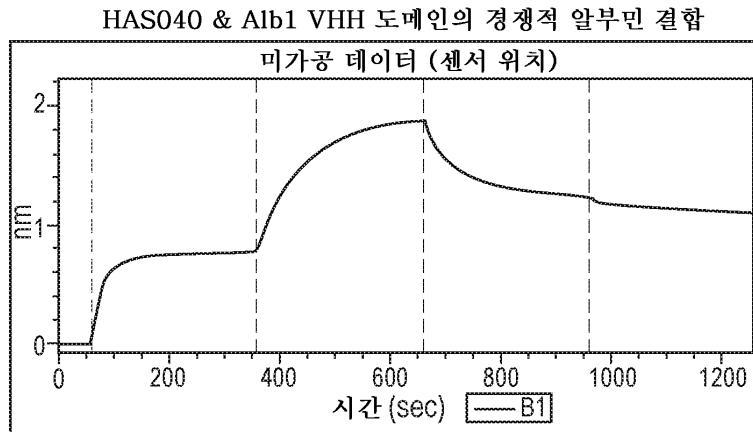
도면7c



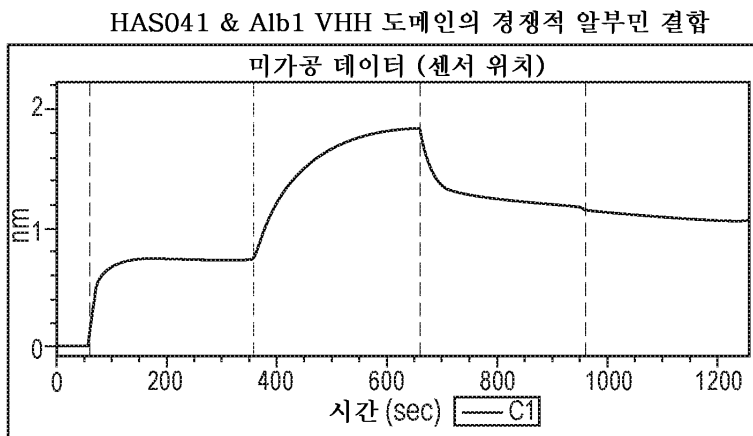
도면7d



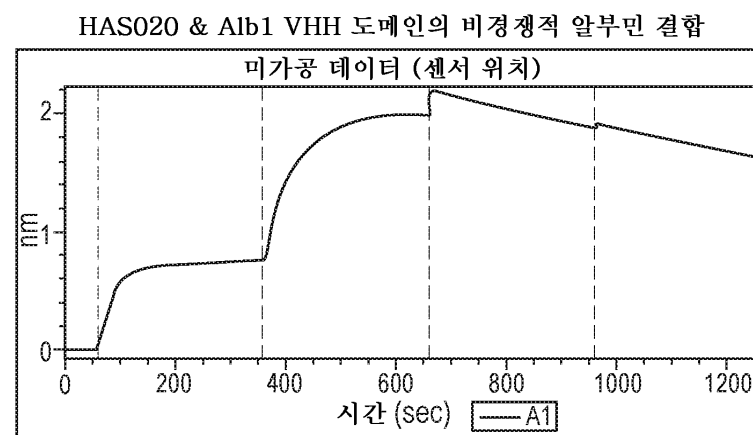
도면8a



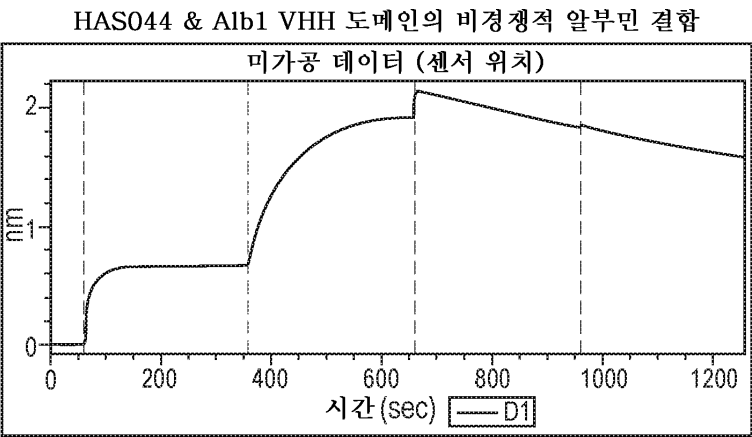
도면8b



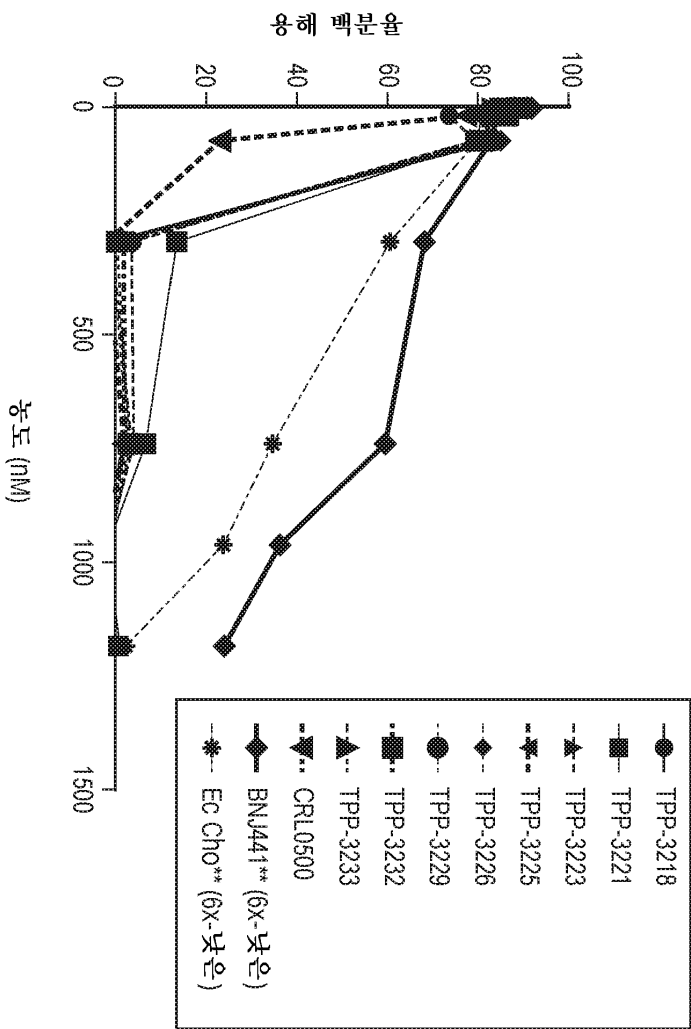
도면8c



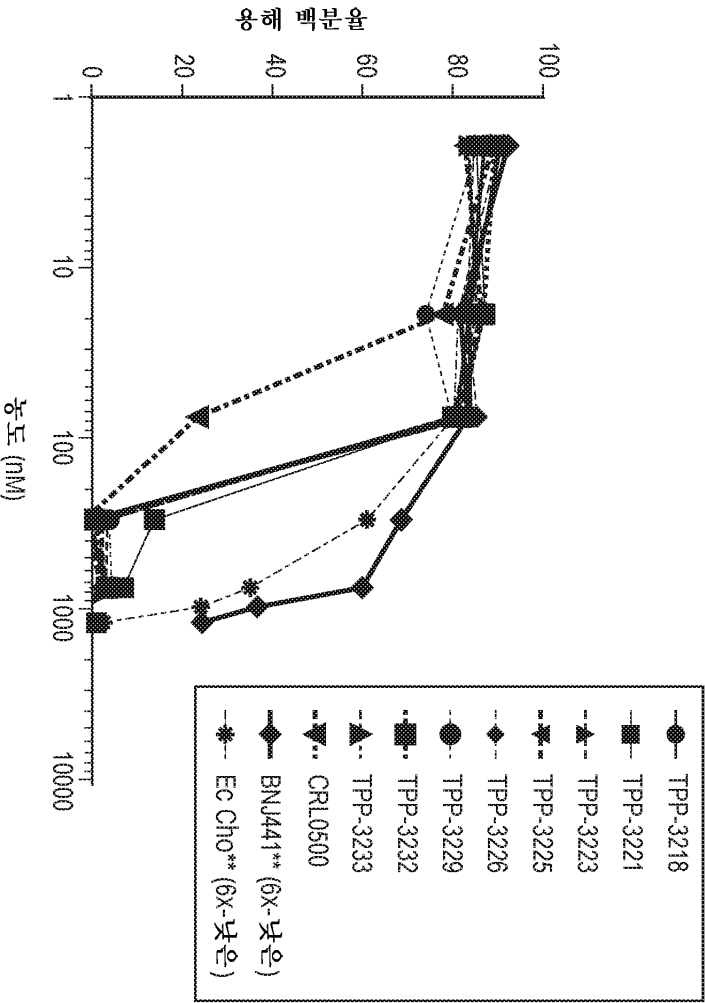
도면8d



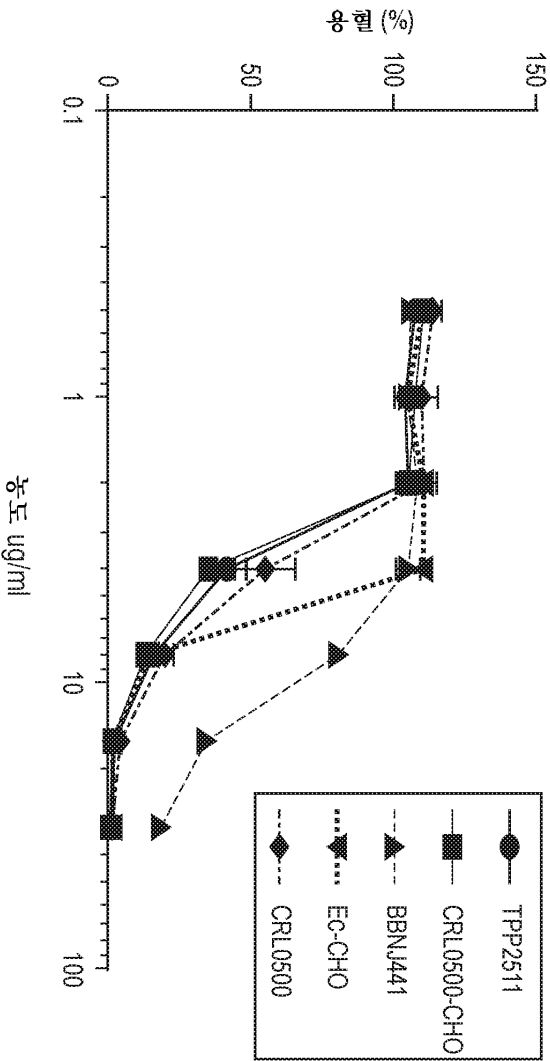
도면9a



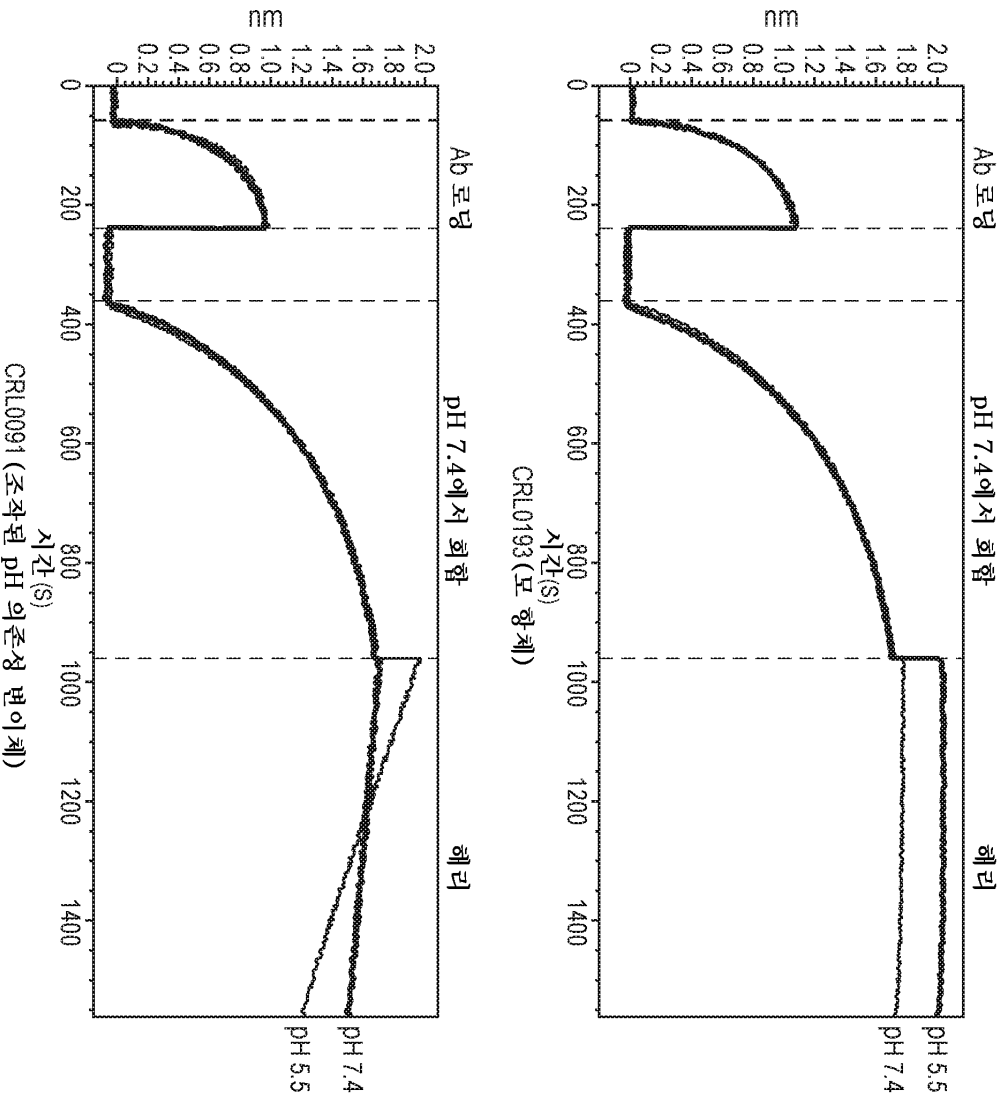
도면9b



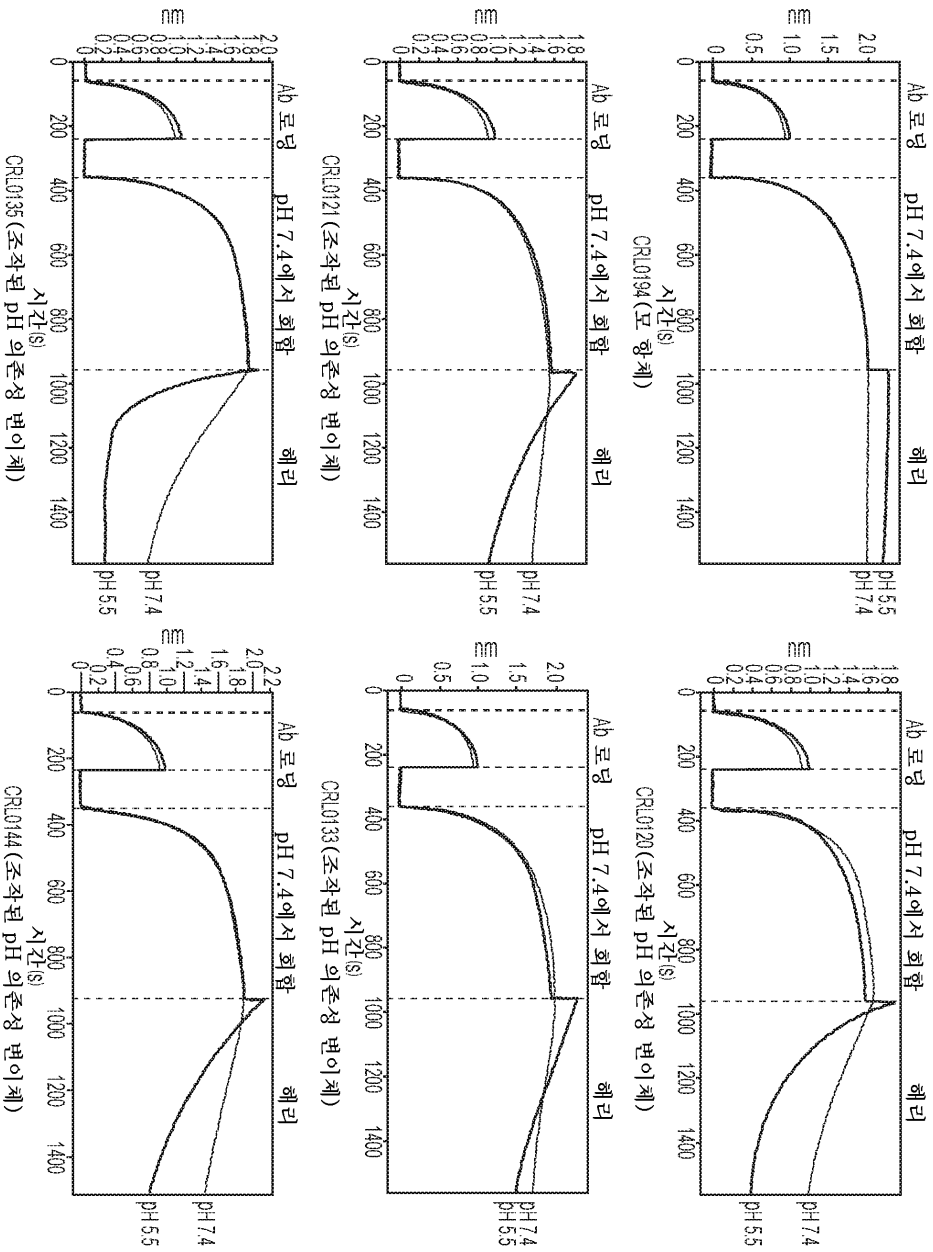
도면10



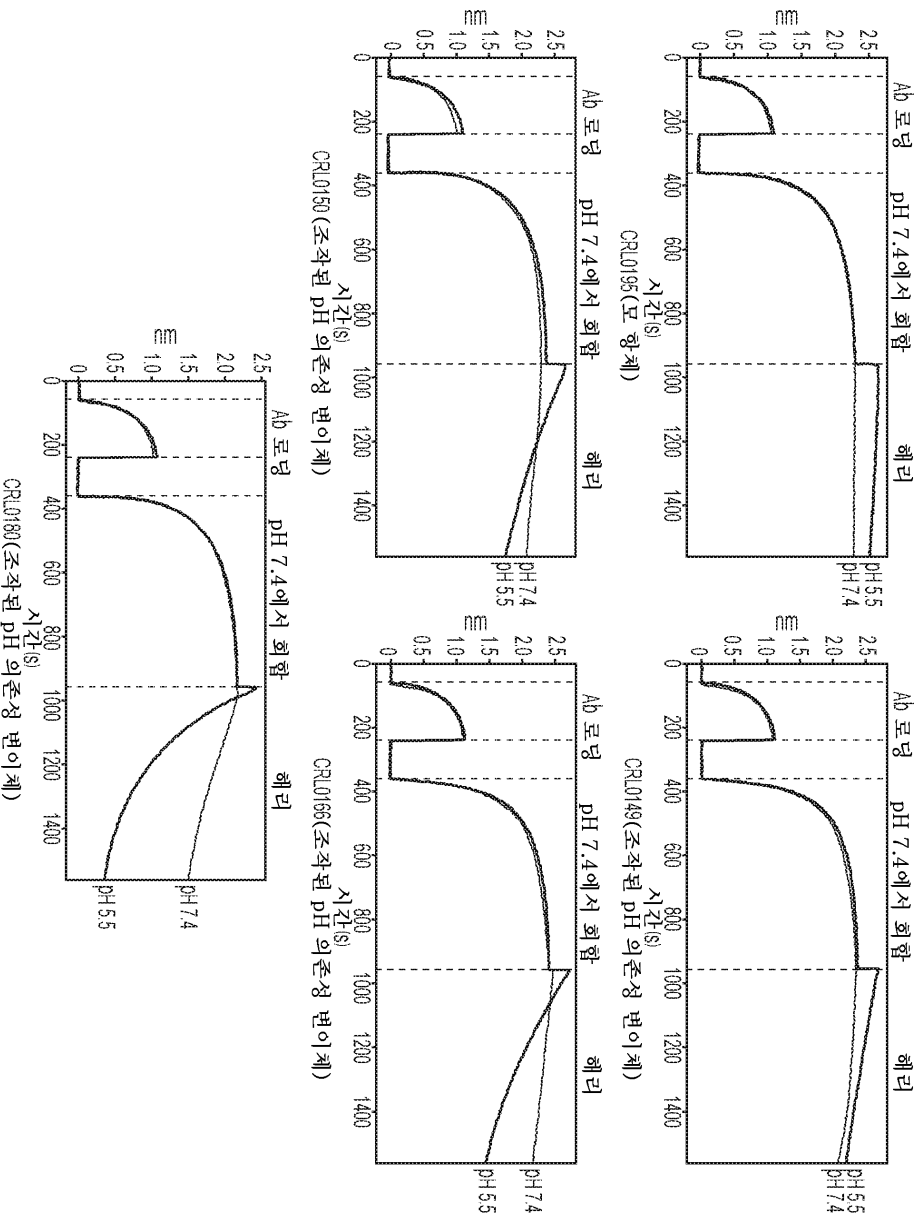
도면11a



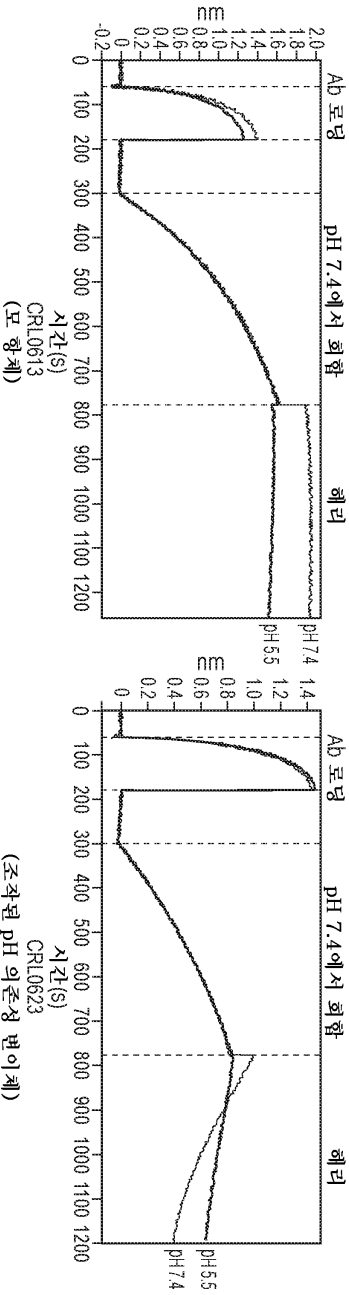
도면11b



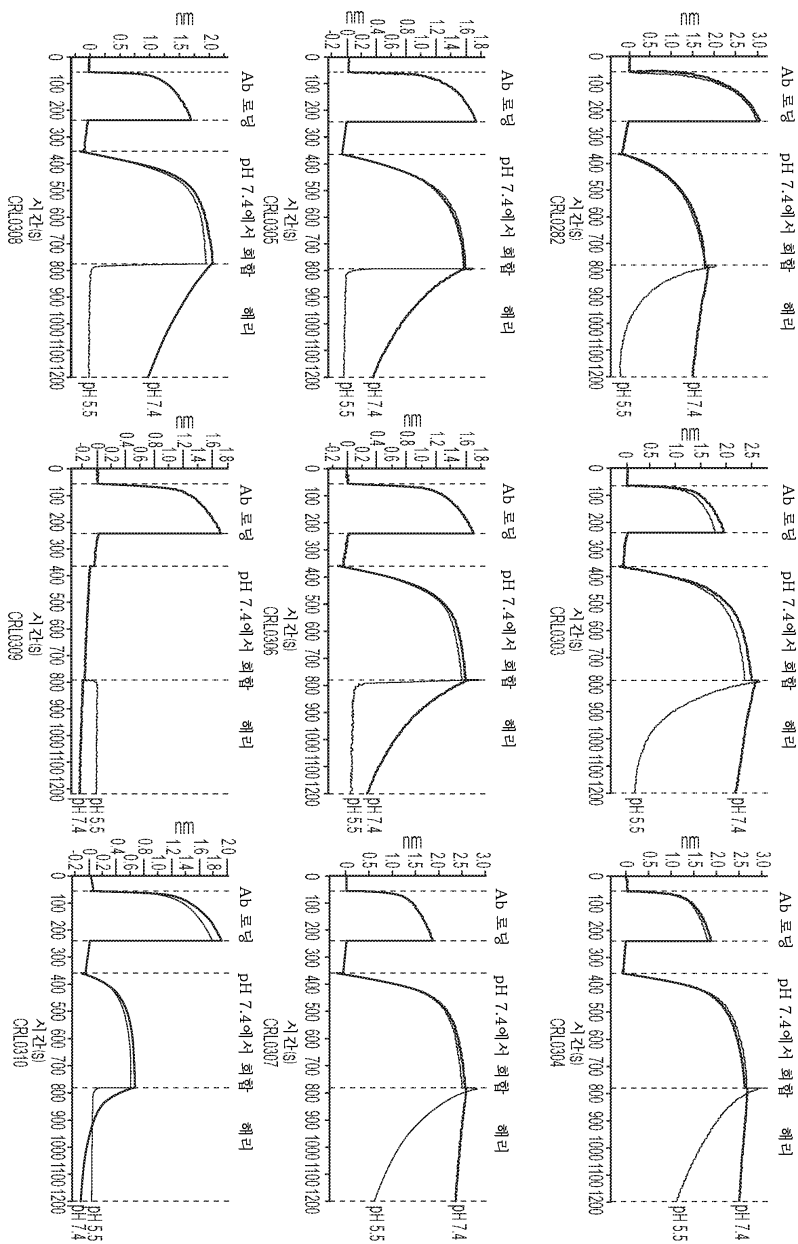
도면11c



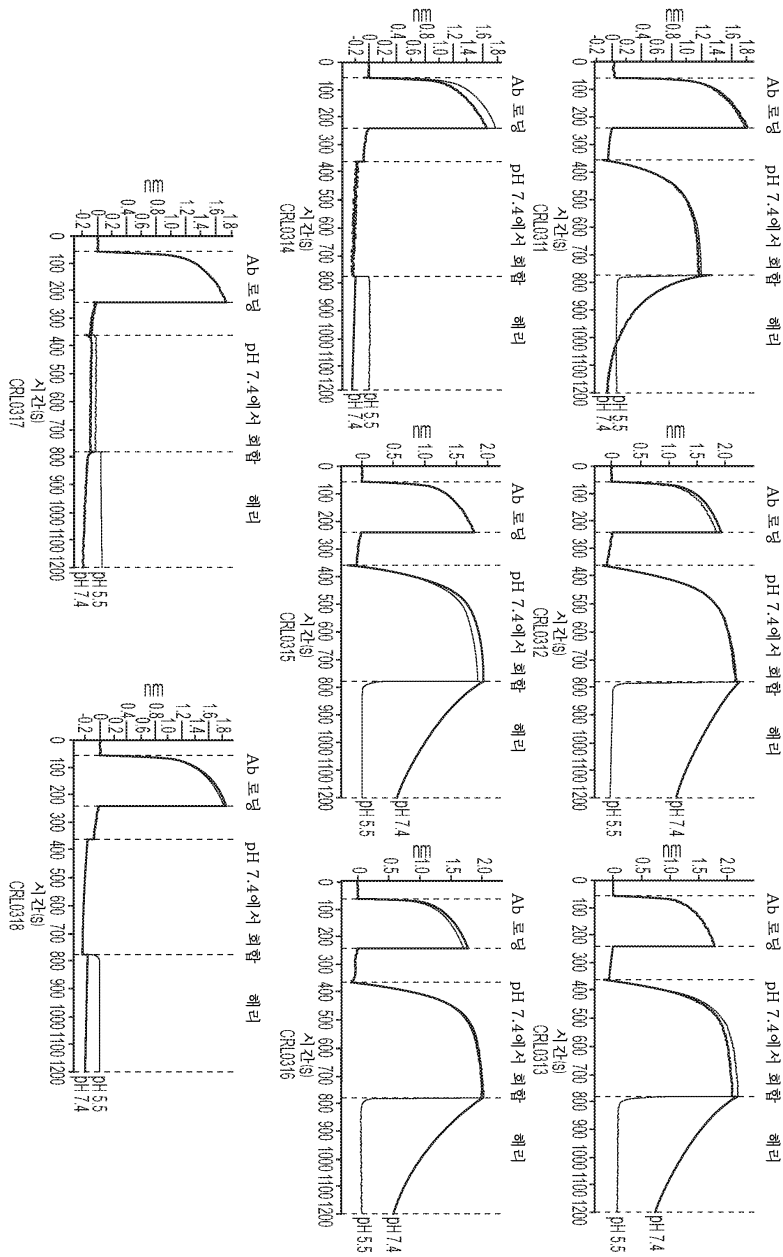
도면11d



도면12a



도면12b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

<120> POLYPEPTIDES THAT BIND COMPLEMENT COMPONENT C5 OR SERUM ALBUMIN
AND FUSION PROTEINS THEREOF

<130> 51196-005KR2

<150> US 62/531,215

<151> 2017-07-11

<160> 327

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 2

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

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

1 5 10 15

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

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 3

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

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

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

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

<210> 4

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

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

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

115 120 125

<210> 5

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

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

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

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

Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser
 130

<210> 6

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

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

Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 35 40 45
 Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
 50 55 60

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

65 70 75 80
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Val | Arg | Thr | Arg | Arg | Tyr | Gly | Ser | Asn | Leu | Gly | Glu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Val | Pro | Gln | Glu | Asn | Glu | Tyr | Gly | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
| | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | |

Thr Val Ser Ser
130

<210> 7

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
50 55 60

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

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

Thr Val Ser Ser

130

<210> 8

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 9

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

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

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

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 10

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

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

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

85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 11

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 12

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg His His Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

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

1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

Gly Arg His Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Gly Arg His His Ser Asp Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

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

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

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

1 5 10 15

<210> 20

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 21

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

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

1 5 10 15

Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr

20

<210> 22

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

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

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

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

Ala Ser Ile Ser Trp Ser Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Asn Arg Tyr Ser Asp Tyr Arg Ile Ser Leu Val Thr Pro
100 105 110

Ser Gln Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125

<210> 23

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

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 Thr Gly Ser Gly His Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

Leu Gln Met His Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120

<210> 24

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Gln Val Gln Leu Asn Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Arg Ile Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 26

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

<210> 27

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

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

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

115

120

<210> 28

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Glu Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 29

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 30

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

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

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

100 105 110
Arg Leu Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

<210> 31

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 32

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

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

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

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

 100 105 110
 Ser Gln Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
 115 120 125

<210> 33

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

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

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 34

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Gly Arg Thr Phe Gly Ser Asp Ala

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Gly His Ser Phe Ser Thr Tyr Thr

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Gly Arg Thr Val Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Asp Ala

1 5

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Asp Ala

1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

Gly Arg Thr Phe Gly Ser Asp Ala

1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 44

Ile Ser Trp Ser Gly Gly Tyr Thr

1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

Ile Ser Trp Ser Gly Glu Val Thr

1 5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

Ile Asn Trp Asn Lys Thr Thr Thr

1 5

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

Ile Asn Trp Asn Lys Thr Ala Thr

1 5

<210> 48

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 48
 Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr
 1 5
 <210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 49
 Val Ser Thr Ile Ala Gly Asp Thr
 1 5
 <210> 50
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 50
 Ile Ser Trp Ser Gly Asn Tyr Thr
 1 5

 <210> 51
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 51
 Ile Ser Trp Ser Gly Gly Tyr Thr
 1 5
 <210> 52
 <211> 21
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

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

1 5 10 15

Ser Gln Tyr Glu Tyr

20

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Ala Ala Val Phe Arg Ile Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Glu Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

Ala Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 56

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

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

1 5 10 15

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 57

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

1 5 10 15

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

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

1 5 10 15

<210> 59

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 59

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

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Glu Tyr

20

<210> 60

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

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

1 5 10 15

Ser Gln Tyr Glu Tyr

20

<210> 61

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

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

1 5 10 15

Ser Gln Tyr Glu Tyr

20

<210> 62

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Gln Tyr Asp Tyr

20

<210> 63

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

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

1 5 10 15

Ser Gln Tyr Glu Tyr

20

<210> 64

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 130 135 140

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser
 225 230 235 240
 Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 65

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser

145 150 155 160

Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 66

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

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

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

<210> 67

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg His Phe Ser

145 150 155 160

Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser
225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 68

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser

145 150 155 160

Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu
 165 170 175

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

 Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

 <210> 69
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 69

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

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

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

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

225 230 235 240
Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 70

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

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

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

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

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

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

 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
 225 230 235 240
 Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260

<210> 71

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 71

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

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

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

130 135 140
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
145 150 155 160
Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg
165 170 175
Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser
180 185 190
Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile

195 200 205
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
225 230 235 240

Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 72

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 72

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

Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser

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

245 250 255
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 73

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 73

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

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

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
145 150 155 160

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

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
225 230 235 240
Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 74

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 74

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

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

35 40 45
 Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

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

 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 145 150 155 160
 Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg
 165 170 175
 Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser
 180 185 190
 Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile

 195 200 205
 Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 210 215 220
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
 225 230 235 240
 Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260

<210> 75

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Arg His His Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg

165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
 225 230 235 240
 Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 76
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 76
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile
 20 25 30
 Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 35 40 45
 Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
 50 55 60
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp
 65 70 75 80
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu
 100 105 110
 Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

145 150 155 160
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 165 170 175
 Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
 180 185 190
 Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
 195 200 205
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 210 215 220

 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
 225 230 235 240
 Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
 245 250 255
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 77
 <211> 270
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 77
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
210 215 220
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Ala Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp
245 250 255
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 78

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

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

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

260

<210> 79

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg

180 185 190

Glu Phe Val Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp

195 200 205
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
 210 215 220
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

 225 230 235 240
 Tyr Cys Ala Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp
 245 250 255
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260 265 270
 <210> 80
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 80
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr

245 250 255

Leu Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 81

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Ser | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Ser | Val | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Val | Arg | Thr | Arg | Arg | Tyr | Gly | Ser | Asn | Leu | Gly | Glu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Val | Pro | Gln | Glu | Asn | Glu | Tyr | Gly | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly |
| 130 | | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Gly | Gly | Ser | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys |
| 145 | | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | 160 |
| Pro | Gly | Gly | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Arg | Pro | Val |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| Ser | Asn | Tyr | Ala | Ala | Ala | Trp | Phe | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Glu | Arg |
| | | | 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Phe | Val | Ser | Ala | Ile | Asn | Trp | Gln | Lys | Thr | Ala | Thr | Tyr | Ala | Asp | |
| 195 | | | | | | 200 | | | | | 205 | | | | | |
| Ser | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | Ser | |
| 210 | | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | | |
| Leu | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | |
| 225 | | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Tyr | Cys | Ala | Ala | Val | Phe | Arg | Val | Val | Ala | Pro | Lys | Thr | Gln | Tyr | Asp | |
| 245 | | | | | | 250 | | | | | 255 | | | | | |

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 82

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

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

245 250 255
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 83
 <211> 270
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 83
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile

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

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

 145 150 155 160
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg

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

210 215 220
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys Ala Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp
 245 250 255
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260 265 270

<210> 84

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 84

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

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 85

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | Ser | Leu | Tyr | Leu |
| 65 | | | | 70 | | | | 75 | | | | 80 | | | |
| Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala |
| 85 | | | | 90 | | | | 95 | | | | | | | |
| Ala | Val | Phe | Arg | Val | Val | Ala | Pro | Lys | Thr | Gln | Tyr | Asp | Tyr | Asp | Tyr |
| 100 | | | | 105 | | | | 110 | | | | | | | |
| Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser |
| 115 | | | | 120 | | | | 125 | | | | | | | |
| Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu |
| 130 | | | | 135 | | | | 140 | | | | | | | |
| Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys |
| 145 | | | | 150 | | | | 155 | | | | 160 | | | |
| Ala | Ala | Ser | Gly | Arg | Ala | Phe | Ser | Asp | Tyr | Ala | Met | Ala | Trp | Phe | Arg |
| 165 | | | | 170 | | | | 175 | | | | | | | |
| Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Glu | Arg | Glu | Phe | Val | Ala | Gly | Ile | Gly | Trp | Ser |
| 180 | | | | 185 | | | | 190 | | | | | | | |
| Gly | Gly | Asp | Thr | Leu | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | Arg | Gly | Arg | Phe | Thr | Asn |
| 195 | | | | 200 | | | | 205 | | | | | | | |
| Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu |
| 210 | | | | 215 | | | | 220 | | | | | | | |
| Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Ala | Arg | Gln | Gly | Gln |
| 225 | | | | 230 | | | | 235 | | | | 240 | | | |
| Tyr | Ile | Tyr | Ser | Ser | Met | Arg | Ser | Asp | Ser | Tyr | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln |
| 245 | | | | 250 | | | | 255 | | | | | | | |
| Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | |
| 260 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | 86 | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 256 | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Artificial Sequence | | | | | | | | | | | | | | |
| <220><223> | Synthetic Construct | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | 86 | | | | | | | | | | | | | | |

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

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

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

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

 Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser
 225 230 235 240
 Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 87

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg

165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser

180 185 190

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

195 200 205
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

210 215 220
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
225 230 235 240
Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 88

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

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

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

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser
145 150 155 160
Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu
165 170 175
Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
180 185 190

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
195 200 205
Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser
225 230 235 240
Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 89

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 89

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
145 150 155 160
Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg
165 170 175
Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser
180 185 190
Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
225 230 235 240
Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260
<210> 90
<211> 256
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 90
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser
145 150 155 160

Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
165 170 175

Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
180 185 190

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
195 200 205

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser
225 230 235 240

Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 91

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg

165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210

215

220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln

225

230

235

240

Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

245

250

255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 92

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115

120

125

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

130 135 140
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser
 145 150 155 160
 Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu
 165 170 175
 Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
 180 185 190

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Asn Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 195 200 205
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser
 225 230 235 240
 Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 93

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

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

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

85 90 95
 Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 145 150 155 160
 Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg
 165 170 175
 Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser
 180 185 190
 Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Asn
 195 200 205
 Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 210 215 220
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
 225 230 235 240
 Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 94
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 94
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | | | | |
| Gly | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Pro | Glu | Trp | Val | |
| 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | | | |
| Ser | Ser | Ile | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Asp | Thr | Leu | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | |
| 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Pro | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | |
| 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | | | | | |
| Thr | Ile | Gly | Gly | Ser | Leu | Ser | Arg | Ser | Ser | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | |
| 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | | | | |
| Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | |
| 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | | | |
| Gly | Ser | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | |
| 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | | | |
| Gly | Gly | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Arg | Ala | His | Ser | |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asp | Tyr | Ala | Met | Ala | Trp | Phe | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | |
| 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | | | | | | |
| Phe | Val | Ala | Gly | Ile | Gly | Trp | Ser | Gly | Gly | Asp | Thr | Leu | Tyr | Ala | Asp | |
| 180 | | | | | 185 | | | | | 190 | | | | | | |
| Ser | Val | Arg | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | |
| 195 | | | | | 200 | | | | | 205 | | | | | | |
| Leu | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | |
| 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tyr | Cys | Ala | Ala | Arg | Gln | Gly | Gln | Tyr | Ile | Tyr | Ser | Ser | Met | Arg | Ser | |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 | |
| Asp | Ser | Tyr | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | |
| 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | | 95 | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | | 264 | | | | | | | | | | | | | | |

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg

165 170 175

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
 225 230 235 240
 Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 245 250 255
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260

<210> 96

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

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

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

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

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

Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Asn
 195 200 205
 Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 210 215 220
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln
 225 230 235 240
 Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260

<210> 97

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

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

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

85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu
 100 105 110
 Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 145 150 155 160
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val
 165 170 175
 Ser Asn Tyr Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
 180 185 190
 Glu Phe Val Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp
 195 200 205
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
 210 215 220
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys Ala Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp
 245 250 255
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260 265 270
 <210> 98
 <211> 266
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 98
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Asp
 1 5 10 15

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
210 215 220
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
225 230 235 240
Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr Trp
245 250 255
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 99

<211> 270

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu

100 105 110

Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg

180 185 190

Glu Phe Val Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp

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

245 250 255
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260 265 270

<210> 100

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

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

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

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

130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Thr Leu Thr Cys
 145 150 155 160

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

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

<210> 101

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 101

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

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile Leu Ser Ala Tyr Ala Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Val Tyr Leu Gln Met

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 102
 Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 103

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 104

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 104

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 105

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

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

1 5 10 15

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 107

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 108

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 108

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20

25

<210> 109

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20

25

30

<210>

110
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 110
 Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
 1 5 10 15

<210> 111
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 111
 Pro Ala Pro Ala Pro
 1 5

<210> 112
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 112
 Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro

1 5 10
 <210> 113
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 113
 Pro Ala Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 114
 <211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 114

Gly Ser Thr Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Lys Gly

1 5 10

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

Gly Gly Gly Asp Ser Gly Gly Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser

1 5 10

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

Gly Gly Gly Asp Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 118

Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 119

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 120

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

Ala Ser Thr Lys Gly Pro

1 5

<210> 121

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 121

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

1 5 10

<210> 122

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 122

Gly Gly Gly Pro

1

<210> 123

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Pro

1 5

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 124

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro

1 5

<210> 125

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 125

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 126

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 126

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 127

Ala Pro Glu Leu Pro Gly Gly Pro

1 5

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 128

Ser Glu Pro Gln Pro Gln Pro Gly

1 5

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

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

1 5 10 15

<210> 130

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 130

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

1 5 10

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 131

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

1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

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

1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 133

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

1 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 134

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 137

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 138

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 139

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 139

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic Construct

<400> 140

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 142

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 143

Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 144

Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 145

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 147

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

Glu Val Gln Leu Val

1 5

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 149

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 150

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 150

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

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

20 25 30
Gly Lys Lys Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gly Arg Glu

35 40 45
Phe Val Ala Ile Ile Phe Ser Asn Lys Val Thr Asp Tyr Ala Asp Ser

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

65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Thr Pro Thr Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
Cys His Asp Gln Glu Ile Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110
Ser Ser

<210> 151

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

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

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

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

 65 70 75 80
 Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Asn Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Asn Ala Leu Leu Ser Arg Ala Val Ser Gly Ser Tyr Val Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 152
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

 <400> 152
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ser Arg Ile Gly Thr Ile Ser Asn Ile
 20 25 30
 Asp Leu Met Asn Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe
 35 40 45
 Val Ala Ser Leu Gln Ser Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 153

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Glu Asn Gly Leu Pro Ala Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Arg Pro Gly Val Pro Thr Thr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 154

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Construct

<400> 154

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

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

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

115

<210> 155

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic Construct

<400> 155

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

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

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

<210> 156

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 156

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

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 157

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 157

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Thr Ala Ser Glu Thr Ser Phe Asp Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Leu Ser Gly Ala Val Ser Gly Val Tyr Ala His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 158

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Gln Glu Ser Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser

130

<210> 159

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Ala Ser Leu Gln Ser Thr Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95

His Ala Leu Ile Pro Arg Ser Pro Tyr Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 161

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 161

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Ser Ile Ser Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45
Ala Arg Ile Leu Pro Ile Gly Pro Pro Asp Tyr Ala Asp Ala Val Lys
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

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

<210> 162

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 162

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

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

65 70 75 80
Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ser Leu
85 90 95
Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 163

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 163

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Asp Ser Met Trp
20 25 30

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

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

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

Glu Met Ser Asp Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Ala Ser Thr Arg His Gly Thr Asn Leu Val Leu Pro Arg Asp Tyr Asp
100 105 110

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

<210> 164

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 164

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

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

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

35 40 45
Val Ala Ser Leu Gln Ser Thr Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe

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

<210> 165

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 165

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

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

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

115

<210> 166

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 166

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

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

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

115

<210> 167

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

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

| | | | |
|-----|---------|---------------------|---------------------------------|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser | Leu Arg | Leu Ser Cys Ala Ala | Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ser Tyr |

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

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Thr Glu Leu Arg Thr Trp Ser Arg Gln Thr Phe Glu Tyr Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 168
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

 <400> 168
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Thr Ile Ser Thr Thr
 20 25 30
 Val Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Ala Val His Trp Gly Asp Glu Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

<210> 169

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 169

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

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

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 170

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

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

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

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

100 105 110

<210> 171

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

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

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

Arg Thr Gly Gly Pro Ile Tyr Gly Ser Glu Tyr His Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 172

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120

<210> 173

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

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

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

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

115

<210> 174

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 174

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 175

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Thr Gly Ala Thr Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Val Ala Ile Asp Asn Asn Thr Asp Tyr Ala Asp His Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 176

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 176

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Met Ser Gly Gly Thr Arg Pro Phe Glu

20 25 30

Asp Tyr Val Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Thr Gly Lys Glu Arg Glu

35 40 45

Phe Val Ala Thr Ile Thr Trp Met Gly Glu Thr Thr Tyr Tyr Lys Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Cys Ala Ala His Ser Arg Ser Ser Phe Ser Thr Ser Gly Gly Arg

100 105 110

Tyr Asn Pro Arg Pro Thr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser

130

<210> 177

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ala Ala Val His Trp Gly Asp Glu Gly Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Lys Pro Pro Thr Tyr Val Gly Thr Ser Arg Ser Ser Arg Ala
100 105 110

Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 178

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

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

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

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

35 40 45

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

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

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

Ala Leu Leu Asp Arg Gly Ile Gly Gly Asn Tyr Val Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 179
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 179
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Leu
 35 40 45
 Ala Arg Ile Gly Lys Ser Gly Ile Gly Lys Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Asp Arg Asp Ile Ala Tyr Asp Ala Arg Leu Thr Ala Glu Tyr
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 180
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 180
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Val His Trp Gly Asp Glu Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 181

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ala Ser Glu Thr Ile Val

20 25 30

Ser Ile Asn Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg

35 40 45

Glu Leu Val Ala Ser Ile Thr Ile His Asn Asn Arg Asp Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Thr His Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Thr Val Leu Leu Ser Arg Ala Leu Ser Gly Ser Tyr Arg Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 182

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 182

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Gly Ser Glu Thr Ser Gly Thr Ile Phe
20 25 30

Asn Ile Asn Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg
35 40 45

Glu Leu Val Ala Ile Met Asp Ile Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp
50 55 60

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

65 70 75 80
Val Tyr Val Gln Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Tyr Cys Ala Leu Asp Arg Ala Val Ala Gly Arg Tyr Thr Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

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

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

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

Ala Ala Leu Ser Arg Arg Ser His Gly Ile Tyr Gln Ser Asp Ser Val
50 55 60

Lys Tyr Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Met Val Ser
65 70 75 80

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

Ala Ala Asp Gly Asp Pro Tyr Phe Thr Gly Arg Asp Met Asn Pro Glu
100 105 110

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

<210> 184

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 184

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Gly Arg Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

 115 120
 <210> 185
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 185
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Leu Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Thr Met Gly Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val
 35 40 45

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

Ser

<210> 186
 <211> 120
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 186

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Thr Glu Ala Thr Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Met Thr Ile Asp Tyr Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 187

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Thr Thr Tyr Ser Asp Ser Val

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

100 105 110
 Ala Leu Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 188

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Leu Gly Ser Asp Arg Lys Ser Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Ala Arg Phe Ile Ser Asn Arg Trp Ser Arg Asp Val His Ala Pro Ser
 100 105 110

Asp Phe Gly Ser Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 189

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Glu Gly Ser Trp Cys His Lys Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 190

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Ala Gly Ile Ala Trp Thr Gly Asp Ala Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Asn Ala Glu Asn Arg Ile Asp
65 70 75 80

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

<210> 191

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

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

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

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

115 120
 <210> 192
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 192

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

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

<210> 193
 <211> 120

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 193

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

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

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

<210> 194

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

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

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

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 195

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Glu Asp Ala Phe Lys Thr Asp

20 25 30

Thr Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Phe Val Trp Ala Gly Gly Pro Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Met Asp Glu Asp Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Leu Ser Arg Leu Arg Val Gly Glu Ile Thr Pro Arg His Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 196

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Arg Gly Arg Phe Thr Asn Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Arg Met Ser
 65 70 75 80

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

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
 100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 197

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 197

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Ser

 20 25 30
 Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val

 35 40 45
 Thr Ala Ile Asp Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Ala Gln Gly Ser Gly Leu Asp Trp Gly Tyr Pro Trp Thr Tyr Asp

100

105

110

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

115

120

<210> 198

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 198

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Ala Asp Trp Gly Thr Glu Leu Gln

65

70

75

80

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

85

90

95

Val Gly Arg Gly Phe Arg Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser

115

<210> 199

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 199

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

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

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Ser Arg Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

Gly Arg Ser Ile Ile Ser Glu Asp Ile Thr Lys Asn Thr Val Ile Leu
65 70 75 80

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

Ala Gly Leu Thr Asn Gln Pro Arg Ala Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 200

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

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

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

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

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

Ala Glu Pro Tyr Gly Leu Asp Trp Arg Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 201

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

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

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

Ala Ala Ile Asn Trp Asn Tyr Gly Gly Ala Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr Ser Gln Thr Ser Val Asp Ala Phe Ser Val Pro Ile Thr Thr
100 105 110

Ala Arg Arg Tyr Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 202

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Gly Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile His

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Gly Pro Glu Met Ser Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 203

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Thr Pro Leu Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Cys Leu Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 204

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Ala Gly Pro Ser Gly Phe His Glu Gln Ser Ile Tyr Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 205

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 205

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Asp Ala Ser Phe Gly Ser Arg Leu Val Ser Arg Trp Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 206

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 206

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

1 5 10 15
 Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Pro Val Gly Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

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

<210> 207

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 207

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Asp Leu Tyr Pro Pro Ala Asp Tyr Ala Leu Asp His Thr Trp

100

105

110

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

115

120

125

<210> 208

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 208

Glu 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 Val Val Ser Gly Ser Arg Phe Ser Leu Asp

20

25

30

Thr Val Gly Trp His His Gln Ala Pro Gly Lys Leu Arg Glu Leu Val

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Phe Ser Arg Asn Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

100

105

110

Ser

<210> 209

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 209

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

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

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

<210> 210

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 210

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

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

<210> 211

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 211

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

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

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

<210> 212

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 212

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

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

| | | | |
|---|-----|-----|----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val | | | |
| 115 | 120 | 125 | |
| Thr Val Ser Ser | | | |
| 130 | | | |

<210> 213

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 213

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

Ala Ser Ala Ala Lys Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Asp Gly Arg Pro Trp Phe Ser Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 214

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 214

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Tyr Ala Ala Asn Asn Thr Val His Leu

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 215

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 216

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 217

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 217

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

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

Ala Arg Val Lys Leu Gln Glu Asp Arg Leu Phe Arg Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 218

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 218

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Tyr Met Ser Asn Pro Ile Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 219

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 219

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
 Val Ser Ala Pro His Phe His Glu Ala Phe Pro Ser Arg Pro Pro Ala
 100 105 110
 Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 220

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 220

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

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

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

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 221
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 221
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Ala Thr Leu Gly Arg Ser Ser Ser Gly Thr Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 222
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 222
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

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

<210> 223

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 223

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

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ser Arg His Pro Tyr Arg Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 224

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 224

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ala Gly Arg Ser Leu Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Leu His Leu Thr Pro Thr Ser Arg Thr Tyr Asn Tyr Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 225

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 225

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Thr Ile Phe Thr Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Leu Ser Arg Ala Ile Ser Gly Ser Tyr Val His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 226

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Val | Arg | Thr | Arg | Arg | Tyr | Gly | Ser | Asn | Leu | Gly | Glu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Val | Pro | Gln | Glu | Asn | Glu | Tyr | Gly | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
| | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | |

Thr Val Ser Ser
130

<210> 227

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 227

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45

Ala Arg Leu Pro Leu Asp Asn Asn Ile Asp Tyr Gly Asp Phe Ala Lys
50 55 60

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

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

85 90 95

Val Leu Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala Tyr Val His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 228

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 228

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

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

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn |
| Ser | Leu | Arg | Ala |
| Glu | Asp | Thr | Ala |
| Val | Tyr | Tyr | Cys |
| 85 | 90 | 95 | |
| Ala | Ala | Arg | Gln |
| Gly | Gln | Tyr | Ile |
| Tyr | Ser | Ser | Met |
| Arg | Ser | Asp | Ser |
| 100 | 105 | 110 | |
| Tyr | Asp | Tyr | Trp |
| Gly | Gln | Gly | Thr |
| Leu | Val | Thr | Val |
| Ser | Ser | | |
| 115 | 120 | 125 | |

<210> 229

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 229

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

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser | Leu | Arg | Leu |
| Ser | Cys | Ala | Ala |
| Ser | Gly | Arg | Thr |
| Phe | Ser | Gly | Ile |
| 20 | 25 | 30 | |
| Leu | Ser | Pro | Tyr |
| Ala | Val | Gly | Trp |
| Phe | Arg | Gln | Ala |
| Pro | Gly | Gln | Gly |

35 40 45
Arg Glu Phe Val Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
50 55 60

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

Thr Val Ser Ser
130

<210> 230

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 230

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

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 231

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 231

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 232

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 232

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu
100 105 110

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

Thr Val Ser Ser
130

<210> 233

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 233

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

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

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

Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
50 55 60

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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|----|
| 65 | | | | | | 70 | | | | | | 75 | | | | | | 80 |
| Ser | Leu | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | | | |
| 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | | | | | | | |
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Val | Arg | Thr | Arg | Arg | Tyr | Gly | Ser | Asn | Leu | Gly | Glu | | | |
| 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | | | | | | |
| Val | Pro | Gln | Glu | Asn | Glu | Tyr | Gly | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | | | |
| 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | | | | | |
| Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | | | | | | |
| 130 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | 234 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 120 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Artificial Sequence | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <220><223 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| > | Synthetic Construct | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | 234 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Gly | | | |
| 1 | 5 | | | | 10 | | | | 15 | | | | | | | | | |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Glu | Met | Gly | Ala | Thr | Ile | Asn | | | |
| 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | | | | | | |
| Val | Met | Ala | Trp | Tyr | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gln | Arg | Glu | Leu | Val | | | |
| 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | | | | | |
| Ser | Arg | Leu | Pro | Leu | Asp | Asn | Asn | Ile | Asp | Tyr | Gly | Asp | Phe | Ala | Lys | | | |
| 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | Ser | Leu | Tyr | Leu | | | |
| 65 | 70 | | | | 75 | | | | 80 | | | | | | | | | |
| Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Asn | | | |
| 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | | | | | | | |
| Val | Leu | Leu | Ser | Arg | Gln | Ile | Asn | Gly | Ala | Tyr | Val | His | Trp | Gly | Gln | | | |
| 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | | | | | | |
| Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | | |
| 115 | | | | | 120 | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | 235 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 235

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Met Gly Ala Thr Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala Tyr Val His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 236

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 236

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Ser Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 237

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 237

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

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

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 238
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 238
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Gly Thr Ile Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ala Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Trp Gly Gly Met Trp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Gly Arg Gly Arg Met Tyr Arg Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro
 100 105 110
 Lys Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 239
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 239
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Ala Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu

100 105 110

Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 240

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|----|--|
| 65 | | | | | | 70 | | | | | | 75 | | | | | | 80 | |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | | | | |
| | | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | | | |
| Gly | Arg | Gly | Arg | Met | Tyr | Arg | Gly | Ile | Gly | Asn | Ser | Leu | Ala | Gln | Pro | | | | |
| | | | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | | |
| Lys | Ser | Tyr | Gly | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | |
| | | | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | |
| <210> | 241 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 132 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Artificial Sequence | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

<220><223> Synthetic Construct

<400> 241

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Ser | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 |
| Thr | Leu | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Val | Arg | Thr | Trp | Pro | Tyr | Gly | Ser | Asn | Arg | Gly | Glu |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Val | Pro | Thr | Glu | Asn | Glu | Tyr | Gly | His | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |

Thr Val Ser Ser
130

<210> 242

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Gly Arg Met Tyr Arg Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro

100 105 110

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

115 120 125

<210> 243

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 243

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

<210> 244

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 244

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

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

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

Arg Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Leu Ser Ala
 50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu
 100 105 110

Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 245

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Construct

<400> 245

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu

100 105 110

Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 246

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 246

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 Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Tyr Thr Glu Asn Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 247

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 247

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 Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 50 | | | | 55 | | | | 60 | | | | | | | |
| Arg | Gly | Tyr | Thr | Glu | Asn | Phe | Lys | Asp | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Arg | Asp |
| 65 | | | | 70 | | | | 75 | | | | 80 | | | |
| Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Val | Tyr | Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu |
| | | | | 85 | | | | 90 | | | | 95 | | | |

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser
100 105 110

Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 248

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 248

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 Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

Arg Gly Tyr Thr Glu Asn Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp
65 70 75 80

Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
85 90 95

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser
100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 249

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Construct

<400> 249

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 Val Gly Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Tyr Thr Glu Asn Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro Lys Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 250

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Tyr Thr Glu Asn Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro Lys Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 251

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 251

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 Val Gly Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Lys Gly Tyr Thr Glu Asn Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp
65 70 75 80

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

<210> 252

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 252

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

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

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

115 120 125
Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 253

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 253

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 Arg Thr Phe Ser Gly Ile

20 25 30

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

35 40 45

Arg Glu Phe Met Gly Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Leu Ser Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Arg Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

<210> 254

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 254

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

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

130 135 140

<210> 255

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 255

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 256

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 256

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 257

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 257

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

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

115 120 125

<210> 258

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 258

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Arg Gly Arg Met Tyr Arg Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro

100 105 110

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

115 120 125

<210> 259

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 259

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
Gly Arg Gly Arg Met Tyr Arg Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro

100 105 110
Lys Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 260

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 260

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

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

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

Ala Ser Ile Ser Trp Gly Gly Met Trp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Gly Arg Gly Arg Met Tyr Arg Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro
100 105 110

Lys Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 261

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 261

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

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

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

Arg Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Leu Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu
100 105 110

Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 262

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 262

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu
 100 105 110
 Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser
 130

<210> 263

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 263

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

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

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 264

Val Gly Thr Ile Ser Asp Tyr Gly Met Gly

1 5 10

<210> 265

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 265

Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile Leu Ser Ala Tyr Ala Val Gly

1 5 10

<210> 266

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 266

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

1 5 10 15

Gly

<210> 267

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 267

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

1 5 10 15

<210> 268

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 268

Gly Arg Gly Arg Met Tyr Arg Gly Ile Gly Asn Ser Leu Ala Gln Pro

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Gly Tyr

20

<210> 269

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 269

Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu Val Pro Thr

1 5 10 15

Glu Asn Glu Tyr Gly His

20

<210> 270

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 270

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

1 5 10 15

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

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

 65 70 75 80
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu
 100 105 110
 Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser
 130
 <210> 271

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 271

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

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

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

115 120 125
Thr Val Ser Ser
130

<210> 272

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 272

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

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

85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu

100 105 110
Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
115 120 125
Thr Val Ser Ser
130

<210> 273

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 273

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 274

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 275

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 275

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30
Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 276

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 276

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 277

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 277

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

 35 40 45
 Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 278

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 278

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

 35 40 45
 Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Ser
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100

105

110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 279

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 279

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20

25

30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100

105

110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 280

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 280

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 281

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 281

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile
20 25 30

Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
35 40 45

Arg Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
50 55 60

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp

65 70 75 80
 Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys His Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu
 100 105 110
 Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser
 130
 <210> 282

<211> 132
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 282

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile
 20 25 30
 Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 35 40 45
 Arg Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr

50 55 60
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp
 65 70 75 80
 Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg His Gly Ser Asn Leu Gly Glu
 100 105 110
 Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 283

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 283

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Met Gly Ala Thr Ile Asn

20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Leu Pro His Asp Asn Asn Ile Asp Tyr Gly Asp Phe Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Val Leu Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala Tyr Val His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 284

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 284

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Met Gly Ala Thr Ile Asn
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Leu Pro Leu His Asn Asn Ile Asp Tyr Gly Asp Phe Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val Leu Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala Tyr Val His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 285

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 285

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Met Gly Ala Thr Ile Asn

20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Leu Pro Leu Asp Asn Asn Ile Asp Tyr Gly Asp Phe Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95
Val Leu Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala Tyr Val His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 286

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 286

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Met Gly Ala Thr Ile Asn
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Leu Pro Leu Asp Asn Asn Ile Asp Tyr Gly Asp Phe Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Arg Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Val His Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala Tyr Val His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 287

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 287

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Glu Met Gly Ala Thr Ile Asn

20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Arg Leu Pro Leu Asp Asn Asn Ile Asp Tyr Gly Asp Phe Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Thr Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Val Leu Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala His Val His Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 288

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 288

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg His Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Asn Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Arg Met Ser

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65 | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | | | | |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Pro | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | | | | |
| Ala | Ala | Arg | Gln | Gly | Gln | Tyr | Ile | Tyr | Ser | Ser | Met | Arg | Ser | Asp | Ser |
| 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | | | | |
| Tyr | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Gln | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | |
| 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | | |

<210> 289

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 289

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Gly | Ile | Gly | Trp | Ser | Gly | Gly | Asp | Thr | Leu | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| 50 | | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Arg | Gly | Arg | Phe | Thr | Asn | Ser | Lys | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | Arg | Met | Ser |
| 65 | | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Pro | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | | | 85 | | | | 90 | | | | | 95 |
| Ala | Ala | Arg | Gln | Gly | Gln | Tyr | Ile | Tyr | Ser | Ser | Met | Arg | Ser | Asp | Ser |
| | | | | | | 100 | | | | 105 | | | | | 110 |

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 290

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 290

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Asn Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Arg Met Ser

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 291

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 291

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Asn Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Arg Met Ser
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln His Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 292

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 292

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile

20 25 30
 Leu Ser His Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
 35 40 45

Arg Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Thr Leu Ser Ala
 50 55 60
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp

65 70 75 80
 Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Trp Pro Tyr Gly Ser Asn Arg Gly Glu
 100 105 110

Val Pro Thr Glu Asn Glu Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser

130

<210> 293

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 293

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

| | | | |
|---|----|----|----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile | | | |
| | 20 | 25 | 30 |
| Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly | | | |
| | 35 | 40 | 45 |
| Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr | | | |
| | 50 | 55 | 60 |
| Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn | | | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val | | | |
| | 85 | 90 | 95 |
| Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg His Gly Ser Asn Leu Gly Glu | | | |
| | 100 | 105 | 110 |
| Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val | | | |
| | 115 | 120 | 125 |
| Thr Val Ser Ser | | | |

130

<210> 294

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 294

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125

<210> 295

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 295

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
 35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln His Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 296

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 296

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 297

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 297

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln His Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 298

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 298

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg His Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 299

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 299

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg His Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln His Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 300

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 300

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser | Leu | Arg | Leu |
| Ser | Cys | Ala | Ala |
| Ser | Gly | Arg | Ala |
| His | Ser | Asp | Tyr |
| 20 | 25 | 30 | |
| Ala | Met | Ala | Trp |
| Phe | Arg | Gln | Ala |
| Pro | Gly | Gln | Glu |
| Arg | Glu | Phe | Val |
| 35 | 40 | 45 | |
| Ala | Gly | Ile | Gly |
| Trp | Ser | Gly | Gly |
| Asp | Thr | Leu | Tyr |
| Ala | Asp | Ser | Val |
| 50 | 55 | 60 | |
| Arg | Gly | Arg | Phe |
| Thr | Ile | Ser | Arg |
| Asp | Asn | Ser | Lys |
| Asn | Thr | Leu | Tyr |

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn |
| Ser | Leu | Arg | Ala |
| Glu | Asp | Thr | Ala |
| Val | Tyr | Tyr | Cys |
| 85 | 90 | 95 | |
| Ala | Ala | Arg | Gln |
| Gly | Gln | His | Ile |
| Tyr | Ser | Ser | Met |
| Arg | Ser | Asp | Ser |
| 100 | 105 | 110 | |
| Tyr | Asp | Tyr | Trp |
| Gly | Gln | Gly | Thr |
| Leu | Val | Thr | Val |
| Ser | Ser | | |
| 115 | 120 | 125 | |

<210> 301

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 301

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

| | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 5 | 10 | 15 |
| Ser | Leu | Arg | Leu |
| Ser | Cys | Ala | Ala |
| Ser | Gly | Arg | His |
| His | Ser | Asp | Tyr |
| 20 | 25 | 30 | |
| Ala | Met | Ala | Trp |
| Phe | Arg | Gln | Ala |
| Pro | Gly | Gln | Glu |
| Arg | Glu | Phe | Val |
| 35 | 40 | 45 | |
| Ala | Gly | Ile | Gly |
| Trp | Ser | Gly | Gly |
| Asp | Thr | His | Tyr |
| Ala | Asp | Ser | Val |

50

55

60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100

105

110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 302

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 302

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg His His Ser Asp Tyr

20

25

30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln His Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100

105

110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 303

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 303

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala His Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln His Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 304

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 304

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg His Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln His Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 305

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 305

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile

20 25 30
Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
35 40 45
Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
50 55 60
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
65 70 75 80
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu
100 105 110

Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

145 150 155 160
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
165 170 175

Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
180 185 190

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
195 200 205

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

210 215 220
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
245 250 255

Leu Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 306

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 306

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile
20 25 30

Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
35 40 45

Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr
 50 55 60
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
 65 70 75 80
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu
 100 105 110
 Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 115 120 125
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 165 170 175
 Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
 180 185 190
 Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 210 215 220
 Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
 225 230 235 240
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg
 245 250 255
 Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260 265

<210> 307

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 307

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile

20 25 30

Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

35 40 45

Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr

50 55 60

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

65 70 75 80

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu

100 105 110

Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

145 150 155 160

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

165 170 175

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser

180 185 190

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile

195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

210 215 220

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|
| 225 | | | | | | 230 | | | | | | 235 | | | | | | 240 |
| Asn | Ser | Leu | Arg | Pro | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | Thr | Ile | Gly | | | |
| | | | | | 245 | | | | | | 250 | | | | | | 255 | |
| Gly | Ser | Leu | Ser | Arg | Ser | Ser | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | |
| | | | | | 260 | | | | | | 265 | | | | | | 270 | |
| <210> | 308 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 277 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Artificial Sequence | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <220><223> | Synthetic Construct | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | 308 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | | | |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | | | |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Arg | Thr | Phe | Ser | Gly | Ile | | | |
| | | | | | 20 | | | | | | 25 | | | | | | 30 | |
| Leu | Ser | Pro | Tyr | Ala | Val | Gly | Trp | Phe | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | | | |
| | | | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |
| Leu | Glu | Phe | Val | Ser | Thr | Ile | Thr | Ser | Gly | Gly | Ser | Ala | Ile | Tyr | Thr | | | |
| | | | 50 | | | | 55 | | | | 60 | | | | | | | |
| Asp | Ser | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | | | |
| 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | | | |
| Ser | Leu | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | | | |
| | | | | | 85 | | | | | | 90 | | | | | | 95 | |
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Val | Arg | Thr | Arg | Arg | Tyr | Gly | Ser | Asn | Leu | Gly | Glu | | | |
| | | | | | 100 | | | | | | 105 | | | | | | 110 | |
| Val | Pro | Gln | Glu | Asn | Glu | Tyr | Gly | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | | | |
| | | | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | | |
| Thr | Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | | | |
| | | | 130 | | | | 135 | | | | 140 | | | | | | | |
| Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | | | |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | | | |

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg
180 185 190

Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu
195 200 205

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
210 215 220

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
245 250 255

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
260 265 270

Val Thr Val Ser Ser
275

<210> 309

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 309

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 130 135 140
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser
 145 150 155 160
 Gly Ile Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
 165 170 175

 Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile
 180 185 190
 Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
 195 200 205
 Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu
 225 230 235 240

 Gly Glu Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 245 250 255
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 260
 <210> 310
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 310
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser
180 185 190

Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg
225 230 235 240

Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr
245 250 255

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 311

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 311

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

130 135 140

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

145 150 155 160

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly Ile Leu Ser Pro Tyr

165 170 175

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val

180 185 190

Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr Thr Asp Ser Val Lys

195 200 205

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

210 215 220

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

225 230 235 240

Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly Glu Val Pro Gln Glu

245 250 255

Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265 270

<210> 312

<211> 277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 312

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 145 150 155 160
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Gly

165 170 175
 Ile Leu Ser Pro Tyr Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 180 185 190
 Gly Leu Glu Phe Val Ser Thr Ile Thr Ser Gly Gly Ser Ala Ile Tyr
 195 200 205
 Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 210 215 220
 Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

225 230 235 240
 Val Tyr Tyr Cys Ala Val Arg Thr Arg Arg Tyr Gly Ser Asn Leu Gly
 245 250 255
 Glu Val Pro Gln Glu Asn Glu Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 260 265 270
 Val Thr Val Ser Ser

275

<210> 313

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 313

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
 Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
 100 105 110
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

 130 135 140
 Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 145 150 155 160
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser
 165 170 175
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile
 180 185 190
 Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 210 215 220
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

 <210> 314
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 314

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg

165 170 175

Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu

180 185 190

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp

195 200 205

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

210 215 220

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 315

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 315

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser

100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

165 170 175

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp

195 200 205

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

210 215 220

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

225 230 235 240

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser

245 250 255

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 316

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 316

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser
100 105 110
Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
145 150 155 160
Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
165 170 175
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe Gly Met Ser Trp
180 185 190
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
210 215 220
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
225 230 235 240
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
245 250 255
Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265 270
<210> 317
<211> 256
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 317
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser

145 150 155 160

Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu

165 170 175

Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp

180 185 190

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

195 200 205

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser

225 230 235 240

Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 318

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 318

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

145 150 155 160

Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro

165 170 175

Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp

180 185 190

Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

195 200 205

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|--|-----|
| 225 | | | | | | 230 | | | | | | 235 | | | | | | 240 | | |
| Ser | Ser | Met | Arg | Ser | Asp | Ser | Tyr | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | | | | | |
| | | | | | 245 | | | | | | 250 | | | | | | 255 | | | |
| Val | Thr | Val | Ser | Ser | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 260 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | 319 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 266 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> | PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Artificial Sequence | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <220><223> | Synthetic Construct | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | 319 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | | | | | |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | | | | | |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Arg | Ser | Phe | | | | | |
| | | | | | 20 | | | | | | 25 | | | | | | 30 | | | |
| Gly | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Pro | Glu | Trp | Val | | | | | |
| | | | | 35 | | | | | 40 | | | | | | | 45 | | | | |
| Ser | Ser | Ile | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Asp | Thr | Leu | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | | | | | |
| | | | | 50 | | | | | 55 | | | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr | | | | | |
| | | | | | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | 80 | | |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Pro | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | | | | | |
| | | | | | 85 | | | | | | 90 | | | | | | 95 | | | |
| Thr | Ile | Gly | Gly | Ser | Leu | Ser | Arg | Ser | Ser | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | | | | | |
| | | | | | 100 | | | | | | 105 | | | | | | 110 | | | |
| Val | Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | | | | | |
| | | | | | 115 | | | | | | 120 | | | | | | 125 | | | |
| Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Ser | Glu | Val | Gln | Leu | | | | | |
| | | | | | 130 | | | | | | 135 | | | | | | 140 | | | |
| Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | Ser | Leu | Arg | Leu | | | | | |
| | | | | | 145 | | | | | | 150 | | | | | | 155 | | | 160 |

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp
165 170 175
Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Gly
180 185 190
Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe
195 200 205
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
210 215 220

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Gln
225 230 235 240
Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp
245 250 255
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265

<210> 320

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 320

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
145 150 155 160
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Asp
165 170 175
Tyr Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe
180 185 190
Val Ala Gly Ile Gly Trp Ser Gly Gly Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser
195 200 205
Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
210 215 220
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
225 230 235 240
Cys Ala Ala Arg Gln Gly Gln Tyr Ile Tyr Ser Ser Met Arg Ser Asp
245 250 255
Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265 270

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 321

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Pro

1 5

<210> 322

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 322

Leu Glu Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

Arg Phe Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Val Glu

35 40 45

Trp Val Ser Gly Ile Ser Ser Leu Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Asn Pro Gly Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 323

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 323

Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro

1 5

<210> 324

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 324

His His His His His His

1 5

<210> 325

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 325

Arg Leu Pro Leu Asp Asn Asn Ile Asp Tyr Gly Asp Phe Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 326

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 326

Asn Val Leu Leu Ser Arg Gln Ile Asn Gly Ala Tyr Val His

1 5 10

<210> 327

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 327

Glu Met Gly Ala Thr Ile Asn Val Met Ala

1 5 10