(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월06일
(11) 등록번호 10-2574071
(24) 등록일자 2023년08월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2875 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7017116
(22) 출원일자(국제) 2017년11월19일
심사청구일자 2020년11월18일
(85) 번역문제출일자 2019년06월14일
(65) 공개번호 10-2019-0095298
(43) 공개일자 2019년08월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/062443
(87) 국제공개번호 WO 2018/094300
국제공개일자 2018년05월24일
(30) 우선권주장
62/497,428 2016년11월19일 미국(US)
62/448,644 2017년01월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015184099 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 매사추세츠 02138, 케임브리지, 스위트 210, 매사추세츠 애비뉴 1030
(72) 발명자
히클린, 다니엘
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 스위트 210 매사추세츠 애비뉴 1030 포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
자이델-두간, 신시아
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 스위트 210 매사추세츠 애비뉴 1030 포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

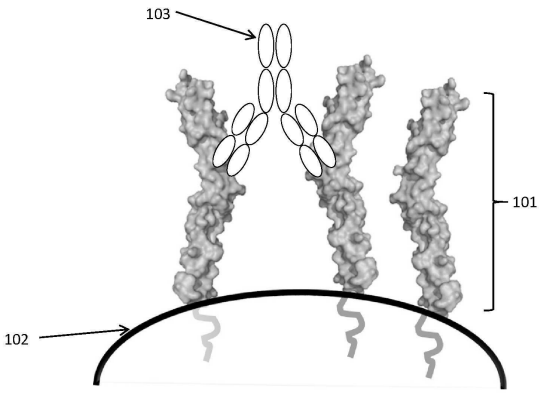
전체 청구항 수 : 총 52 항 심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 **항-GITR 항원-결합 단백질 및 그의 사용 방법**

(57) 요 약

GITR에 선택적으로 결합하는 항원-결합 단백질 (ABP) 및 그의 이소형 및 동족체, 및 ABP를 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 또한, ABP를 사용하는 방법, 예컨대 치료 및 진단 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/35 (2013.01)
C07K 2317/51 (2013.01)
C07K 2317/515 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

윈스톤, 윌리엄

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 스위트 210 매사추세츠 애비뉴 1030 포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

살메론-가르시아, 호세-안드레스

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 스위트 210 매사추세츠 애비뉴 1030 포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

브로드킨, 헤더

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 스위트 210 매사추세츠 애비뉴 1030 포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

클레펠, 손자

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 스위트 210 매사추세츠 애비뉴 1030 포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

닐슨, 벨스, 피.

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 스위트 210 매사추세츠 애비뉴 1030 포텐자 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호 (SEQ ID NO): 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP):

a. 서열식별번호: 13의 CDR-H3, 서열식별번호: 12의 CDR-H2, 서열식별번호: 11의 CDR-H1, 서열식별번호: 16의 CDR-L3, 서열식별번호: 15의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14의 CDR-L1;

b. 서열식별번호: 23의 CDR-H3, 서열식별번호: 22의 CDR-H2, 서열식별번호: 21의 CDR-H1, 서열식별번호: 17의 CDR-L3, 서열식별번호: 15의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14의 CDR-L1;

c. 서열식별번호: 30의 CDR-H3, 서열식별번호: 29의 CDR-H2, 서열식별번호: 28의 CDR-H1, 서열식별번호: 17의 CDR-L3, 서열식별번호: 31의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14의 CDR-L1;

d. 서열식별번호: 30의 CDR-H3, 서열식별번호: 29의 CDR-H2, 서열식별번호: 28의 CDR-H1, 서열식별번호: 17의 CDR-L3, 서열식별번호: 15의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 36의 CDR-L1;

e. 서열식별번호: 30의 CDR-H3, 서열식별번호: 29의 CDR-H2, 서열식별번호: 28의 CDR-H1, 서열식별번호: 17의 CDR-L3, 서열식별번호: 41의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14의 CDR-L1;

f. 서열식별번호: 48의 CDR-H3, 서열식별번호: 47의 CDR-H2, 서열식별번호: 46의 CDR-H1, 서열식별번호: 17의 CDR-L3, 서열식별번호: 50의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 49의 CDR-L1;

g. 서열식별번호: 48의 CDR-H3, 서열식별번호: 47의 CDR-H2, 서열식별번호: 46의 CDR-H1, 서열식별번호: 56의 CDR-L3, 서열식별번호: 55의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 54의 CDR-L1;

h. 서열식별번호: 61의 CDR-H3, 서열식별번호: 60의 CDR-H2, 서열식별번호: 59의 CDR-H1, 서열식별번호: 16의 CDR-L3, 서열식별번호: 15의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14의 CDR-L1;

i. 서열식별번호: 61의 CDR-H3, 서열식별번호: 47의 CDR-H2, 서열식별번호: 46의 CDR-H1, 서열식별번호: 16의 CDR-L3, 서열식별번호: 15의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14의 CDR-L1; 또는

j. 서열식별번호: 103의 CDR-H3, 서열식별번호: 22의 CDR-H2, 서열식별번호: 21의 CDR-H1, 서열식별번호: 16의 CDR-L3, 서열식별번호: 15의 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14의 CDR-L1.

청구항 2

제1항에 있어서,

a. 제1항의 a의 ABP가 서열식별번호: 9의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함하고;

b. 제1항의 b의 ABP가 서열식별번호: 19의 V_H 서열 및 서열식별번호: 20의 V_L 서열을 포함하고;

c. 제1항의 c의 ABP가 서열식별번호: 26의 V_H 서열 및 서열식별번호: 27의 V_L 서열을 포함하고;

d. 제1항의 d의 ABP가 서열식별번호: 26 또는 서열식별번호: 34의 V_H 서열 및 서열식별번호: 35의 V_L 서열을 포함하고;

e. 제1항의 e의 ABP가 서열식별번호: 26의 V_H 서열 및 서열식별번호: 40의 V_L 서열을 포함하고;

f. 제1항의 f의 ABP가 서열식별번호: 44의 V_H 서열 및 서열식별번호: 45의 V_L 서열을 포함하고;

g. 제1항의 g의 ABP가 서열식별번호: 44의 V_H 서열 및 서열식별번호: 53의 V_L 서열을 포함하고;

h. 제1항의 h의 ABP가 서열식별번호: 58의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함하고;

i. 제1항의 i의 ABP가 서열식별번호: 104의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함하고;

j. 제1항의 j의 ABP가 서열식별번호: 105의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함하는 것인 ABP.

청구항 3

제2항에 있어서,

a. 제2항의 a의 ABP가 서열식별번호: 7의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함하거나;

b. 제2항의 b의 ABP가 서열식별번호: 221의 중쇄 및 서열식별번호: 18의 경쇄를 포함하거나;

c. 제2항의 c의 ABP가 서열식별번호: 24의 중쇄 및 서열식별번호: 25의 경쇄를 포함하거나;

d. 제2항의 d의 ABP가 (i) 서열식별번호: 32의 중쇄 및 서열식별번호: 33의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 37의 중쇄 및 서열식별번호: 33의 경쇄를 포함하거나;

e. 제2항의 e의 ABP가 (i) 서열식별번호: 38의 중쇄 및 서열식별번호: 39의 경쇄를 포함하거나;

f. 제2항의 f의 ABP가 (i) 서열식별번호: 42의 중쇄 및 서열식별번호: 43의 경쇄를 포함하거나;

g. 제2항의 g의 ABP가 (i) 서열식별번호: 51의 중쇄 및 서열식별번호: 52의 경쇄를 포함하거나;

h. 제2항의 h의 ABP가 (i) 서열식별번호: 57의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함하거나;

i. 제2항의 i의 ABP가 (i) 서열식별번호: 114의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 120의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 (iii) 서열식별번호: 122의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함하거나;

j. 제2항의 j의 ABP가 (i) 서열식별번호: 115의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 121의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 (iii) 서열식별번호: 123의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함하는 것인 ABP.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

a. GITR 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 3개의 항원-결합 도메인을 갖거나;

b. GITR 상의 단일 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 3개의 항원-결합 도메인을 갖거나;

c. GITR 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 4개의 항원-결합 도메인을 갖거나;

d. GITR 상의 단일 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 4개의 항원-결합 도메인을 갖거나;

e. 표적 세포의 표면 상에 발현된 GITR에 대해 효능작용하거나;

f. GITR에의 GITRL의 결합을 차단하거나;

g. 항원-제시 세포로부터의 항원 제시와 조합하여 이펙터 T 세포를 공동-자극하거나;

h. 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 억제하거나;

i. 조직에서 또는 전신 순환에서 조절성 T 세포의 수를 감소시키거나;

j. R56, C58, R59, D60, Y61, P62, E64, E65, C66, 및 C67로 이루어진 군으로부터의 GITR (서열식별번호: 1) 잔기 중 1개 이상에 결합할 수 있거나;

k. (a) 내지 (j)의 임의의 조합이 가능한 ABP.

청구항 5

◈청구항 5은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제4항에 있어서, GITR이 hGITR (서열식별번호: 1), hGITR-T43R (서열식별번호: 2), cGITR (서열식별번호: 3), mGITR (서열식별번호: 4), 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 ABP.

청구항 6

◈청구항 6은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 시노몰거스 원숭이 GITR (cGITR; 서열식별번호: 3)에 특이적으로 결합하거나; (b) hGITR에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도 (더 높은 KD에 의해 지시된 바와 같음)로 뮤린 GITR (mGITR; 서열식별번호: 4)에 결합하거나, mGITR에 결합하지 않거나; (c) (a) 내지 (b)의 임의의 조합이 가능한 ABP.

청구항 7

◈청구항 7은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, (a) cGITR (서열식별번호: 3)에 특이적으로 결합하고; (b) hGITR 및 cGITR에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도 (더 높은 KD에 의해 지시된 바와 같음)로 mGITR (서열식별번호: 4)에 결합하고; (c) GITR에의 GITRL의 결합을 향상시키는 ABP.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체를 포함하는 ABP.

청구항 9

제8항에 있어서, 항체가 모노클로날 항체인 ABP.

청구항 10

제8항에 있어서, 항체가 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체로부터 선택되는 것인 ABP.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 다가인 ABP.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 단편을 포함하는 ABP.

청구항 13

◈청구항 13은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대체 스캐폴드를 포함하는 ABP.

청구항 14

◈청구항 14은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 이뮤노글로불린 불변 영역을 포함하는 ABP.

청구항 15

◈청구항 15은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제14항에 있어서, IgA, IgD, IgE, IgG, 또는 IgM으로부터 선택되는 부류의 중쇄 불변 영역을 포함하는 ABP.

청구항 16

◈청구항 16은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제15항에 있어서, 부류 IgG 및 IgG4, IgG1, IgG2, 또는 IgG3으로부터 선택되는 하위부류의 중쇄 불변 영역을 포함하는 ABP.

청구항 17

◈청구항 17은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 Fab가 IgG의 Fc 도메인의 C-말단에 융합된 것인 ABP.

청구항 18

◈청구항 18은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 링커를 더 포함하는 ABP.

청구항 19

◈청구항 19은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제16항에 있어서, IgG가 IgG4인 ABP.

청구항 20

◈청구항 20은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제16항에 있어서, IgG가 IgG1인 ABP.

청구항 21

◈청구항 21은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 Fab가 IgG의 Fc 도메인의 N-말단에 융합된 것인 ABP.

청구항 22

◈청구항 22은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제21항에 있어서, 적어도 1개의 Fab가 적어도 2개의 Fab인 ABP.

청구항 23

◈청구항 23은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제21항에 있어서, 적어도 1개의 Fab가 적어도 3개의 Fab인 ABP.

청구항 24

◈청구항 24은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제21항에 있어서, 적어도 1개의 Fab가 적어도 4개의 Fab인 ABP.

청구항 25

◈청구항 25은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제21항에 있어서, 2개의 Fab가 IgG의 N-말단에 독립적으로 융합된 것인 ABP.

청구항 26

◈청구항 26은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제21항에 있어서, 2개의 Fab가 IgG의 C-말단에 독립적으로 융합된 것인 ABP.

청구항 27

◈청구항 27은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제25항에 있어서, Fab가 IgG의 각각의 N-말단에 부착되고, 링커가 각각의 상기 Fab에 부착되고, Fab가 각각의 링커에 부착되는 것인 ABP.

청구항 28

◈청구항 28은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제26항에 있어서, Fab가 IgG의 각각의 C-말단에 부착되고, 링커가 각각의 상기 Fab에 부착되고, Fab가 각각의 링커에 부착되는 것인 ABP.

청구항 29

◈청구항 29은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제27항에 있어서, 각각의 링커가 서열식별번호: 5 또는 서열식별번호: 6을 포함하는 것인 ABP.

청구항 30

◈청구항 30은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제28항에 있어서, 각각의 링커가 서열식별번호: 5 또는 서열식별번호: 6을 포함하는 것인 ABP.

청구항 31

◈청구항 31은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 공통 경쇄 항체, 놉-인투-홀 (knobs-into-holes) 변형을 갖는 항체, IgG에 부착된 scFv, IgG에 부착된 Fab, 디아바디, 4가 이중특이적 항체, DVD-Ig™, DART™, 듀오바디 (DuoBody)®, CovX-바디, Fcab 항체, 탠드Ab (TandAb)®, 탠덤 Fab, 자이바디 (Zybody)™, 또는 이들의 조합을 포함하는 ABP.

청구항 32

◈청구항 32은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제12항에 있어서, 1개 초과의 GITR 분자에 결합하는 ABP.

청구항 33

◈청구항 33은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제4항에 있어서, e에서, ABP에 의한 GITR의 효능작용이 GITRL 결합에 독립적인 것인 ABP.

청구항 34

◈청구항 34은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제4항에 있어서, e에서, GITR에의 GITRL의 결합을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 향상시키는 ABP.

청구항 35

◈청구항 35은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제34항에 있어서, GITR에의 GITRL의 결합을 적어도 50% 향상시키는 ABP.

청구항 36

◈청구항 36은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제4항에 있어서, e에서, 표적 세포가 이펙터 T 세포, 조절성 T 세포, 자연 살해 (NK) 세포, 자연 살해 T (NKT) 세포, 수지상 세포, 및 B 세포로부터 선택되는 것인 ABP.

청구항 37

◈청구항 37은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제4항에 있어서, e에서, 표적 세포가 헬퍼 (CD4+) T 세포, 세포독성 (CD8+) T 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 이펙터 T 세포인 ABP.

청구항 38

◈청구항 38은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제4항에 있어서, e에서, 표적 세포가 CD4+CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포, CD8+CD25+ 조절성 T 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 조절성 T 세포인 ABP.

청구항 39

◈청구항 39은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제4항에 있어서, i에서, 조직이 종양인 ABP.

청구항 40

◈청구항 40은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, hGITR (서열식별번호: 1) 또는 hGITR-T43R (서열식별번호: 2)에 대한 제1 항원-결합 도메인의 K_D가 20 nM 미만인 ABP.

청구항 41

◈청구항 41은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, cGITR (서열식별번호: 3)에 대한 제1 항원-결합 도메인의 K_D가 200 nM 미만인 ABP.

청구항 42

◈청구항 42은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, hGITR (서열식별번호: 1) 또는 hGITR-T43R (서열식별번호: 2)에 대한 제2 항원-결합 도메인의 K_D가 100 nM 미만인 ABP.

청구항 43

◈청구항 43은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, cGITR (서열식별번호: 3)에 대한 제2 항원-결합 도메인의 K_D가 1 μM 미만인 ABP.

청구항 44

◈청구항 44은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, IgG1 Fc 도메인과 비교할 경우 감소된 이펙터 기능을 갖는 Fc 도메인을 포함하는 ABP.

청구항 45

◈청구항 45은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 비글리코실화된 Fc 도메인을 포함하는 ABP.

청구항 46

◈청구항 46은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 위치 234, 235, 265, 및 297 중 1개 이상에 알라닌을 갖는 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 ABP.

청구항 47

◈청구항 47은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, GITR이 표적 세포의 표면 상에 발현되는 것인 ABP.

청구항 48

◈청구항 48은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 표적 세포의 표면 상에 발현된 GITR을 다량체화하는 ABP.

청구항 49

◈청구항 49은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제48항에 있어서, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 GITR 분자를 다량체화하는 ABP.

청구항 50

◈청구항 50은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 공통 경쇄 가변 영역과 쌍형성된 적어도 2개의 상이한 중쇄 가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린을 포함하는 ABP.

청구항 51

◈청구항 51은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제50항에 있어서, 공통 경쇄 가변 영역이 2개의 상이한 중쇄 가변 영역의 각각과 별개의 항원-결합 도메인을 형성하는 것인 ABP.

청구항 52

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 ABP, 및 ABP의 사용을 위한 지침서를 포함하는, 암을 치료하거나 예방하기 위한 키트.

청구항 53

◈청구항 53은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제52항에 있어서, ABP가 동결건조된 것인 키트.

청구항 54

◈청구항 54은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제53항에 있어서, 동결건조된 ABP의 재구성을 위한 유체를 더 포함하는 키트.

청구항 55

◈청구항 55은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 그의 N-말단에 피로글루타메이트 (pE) 잔기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하는 ABP.

청구항 56

◈청구항 56은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-말단 Q가 pE로 치환된 VH 서열을 포함하는 ABP.

청구항 57

◈청구항 57은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-말단 E가 pE로 치환된 VL 서열을 포함하는 ABP.

청구항 58

◈청구항 58은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-말단 Q가 pE로 치환된 중쇄 서열을 포함하는 ABP.

청구항 59

◈청구항 59은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, N-말단 E가 pE로 치환된 경쇄 서열을 포함하는 ABP.

청구항 60

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 ABP, 그의 V_H, 그의 V_L, 그의 경쇄, 그의 중쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 61

제60항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 62

제60항의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 63

제62항에 있어서, 박테리아 세포, 진균 세포, 및 포유동물 세포로부터 선택되는 단리된 숙주 세포.

청구항 64

제63항에 있어서, 이. 콜라이 (E. coli) 세포, 사카로미세스 세레비지아에 (Saccharomyces cerevisiae) 세포, 및 CHO 세포로부터 선택되는 단리된 숙주 세포.

청구항 65

제60항의 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 포함하는 무세포 반응 혼합물.

청구항 66

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 ABP를 제조하는 방법이며, 상기 ABP, 그의 V_H, 그의 V_L, 그의 경쇄, 그의 중쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드, 또는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포에서 ABP를 발현시키고, 발현된 ABP를 단리하는 것을 포함하는 방법.

청구항 67

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 ABP 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 암을 치료하거나 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 제약 조성물 중의 ABP의 양이 대상체에서 (a) 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 감소시키거나; (b) 이펙터 T 세포를 활성화시키거나; (c) 조직에서 또는 전신적으로 조절성 T 세포의 수를 감소시키거나; (d) 이펙터 T 세포의 증식을 유도하거나 향상시키거나; (e) 종양 성장의 속도를 억제하거나; (f) 종양 퇴행을 유도하거나; (g) 이들의 조합에 충분한 것인 제약 조성물.

청구항 69

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 ABP, 또는 상기 ABP 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 유효량을 포함하는, 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 예방하기 위한 의약.

청구항 70

◈청구항 70은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제69항에 있어서, 대상체에서 면역 세포의 활성화를 증가시키는 의약.

청구항 71

◈청구항 71은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제69항에 있어서, 암-연관된 항원에 대한 면역 반응을 유도하거나 향상시키는 의약.

청구항 72

제69항에 있어서, ABP가 (a) 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 감소시키거나; (b) 이펙터 T 세포를 활성화시키거나; (c) 조직에서 또는 전신적으로 조절성 T 세포의 수를 감소시키거나; (d) 이펙터 T 세포의 증식을 유도하거나 향상시키거나; (e) 종양 성장의 속도를 억제하거나; (f) 종양 퇴행을 유도하거나; (g) 이들의 조합에 충분한 양인 의약.

청구항 73

제69항에 있어서, 암이 고형 암인 의약.

청구항 74

제69항에 있어서, 암이 혈액암인 의약.

청구항 75

제69항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 의약.

청구항 76

제75항에 있어서, 추가의 치료제가 방사선, 세포독성제, 화학치료제, 세포정지제, 항-호르몬제, EGFR 억제제, 면역자극제, 항-혈관신생제, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 77

제75항에 있어서, 추가의 치료제가 면역자극제인 의약.

청구항 78

제77항에 있어서, 면역자극제가 면역 세포에 의해 발현되는 억제성 수용체 또는 그의 리간드의 신호전달을 차단하는 작용제를 포함하는 것인 의약.

청구항 79

제78항에 있어서, 면역 세포에 의해 발현되는 억제성 수용체 또는 그의 리간드가 CTLA-4, PD-1, PD-L1, NRP-1, LAG-3, Tim3, TIGIT, 뉴리틴, BTLA, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 80

제77항에 있어서, 면역자극제가 면역 세포에 의해 발현되는 자극성 수용체에 대한 효능제를 포함하는 것인 의약.

청구항 81

제80항에 있어서, 면역 세포에 의해 발현되는 자극성 수용체가 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83 리간드, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 82

◈청구항 82은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제77항에 있어서, 면역자극제가 시토카인을 포함하는 것인 의약.

청구항 83

◈청구항 83은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제82항에 있어서, 시토카인이 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 84

◈청구항 84은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제77항에 있어서, 면역자극제가 종양용해 바이러스를 포함하는 것인 의약.

청구항 85

◈청구항 85은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제84항에 있어서, 종양용해 바이러스가 단순 포진 바이러스, 소수포 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 우두 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 86

◈청구항 86은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제77항에 있어서, 면역자극제가 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는 것인 의약.

청구항 87

◈청구항 87은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제77항에 있어서, 면역자극제가 이중- 또는 다중-특이적 T 세포 지정된 항체를 포함하는 것인 의약.

청구항 88

◈청구항 88은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제77항에 있어서, 면역자극제가 항-TGF-β 항체, TGF-β 트랩, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 의약.

청구항 89

◈청구항 89은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제77항에 있어서, 면역자극제가 암-연관된 항원에 대한 백신을 포함하는 것인 의약.

청구항 90

◈청구항 90은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제69항에 있어서, 대상체에서 면역 반응을 조정하는 의약.

청구항 91

제75항에 있어서, 추가의 치료제가 ABP와 동일한 제약 조성물에 제형화되거나, 또는 추가의 치료제가 ABP와 상이한 제약 조성물에 제형화되는 것인 의약.

청구항 92

제75항에 있어서, 추가의 치료제가 ABP의 투여 전에, 투여 후에 또는 ABP와 동시에 투여되도록 사용되는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 93

◈청구항 93은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◈

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)의 에피토프에 특이적으로 결합하고, R56, C58, R59, D60, Y61, P62, E64, E65, C66, 및 C67로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 잔기에 결합할 수 있는 ABP.

청구항 94

4개의 중쇄 가변 영역 및 4개의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며,

중쇄 가변 영역이 서열식별번호: 13으로 이루어진 CDR-H3, 서열식별번호: 12로 이루어진 CDR-H2 및 서열식별번호: 11로 이루어진 CDR-H1을 포함하고;

경쇄 가변 영역이 서열식별번호: 16으로 이루어진 CDR-L3, 서열식별번호: 15로 이루어진 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14로 이루어진 CDR-L1을 포함하고;

1개의 중쇄 가변 영역 및 1개의 경쇄 가변 영역이 1개의 항원-결합 부위를 구성하고, 항-인간 GITR 항체 또는 항원-결합 단편이 총 4개의 항원-결합 부위를 포함하는 것인 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 95

제94항에 있어서, 하기 (1) 또는 (2)로부터 선택되는 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편:

(1) 4개의 중쇄 가변 영역 및 4개의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며,

중쇄 가변 영역이 서열식별번호: 9로 이루어지고,

경쇄 가변 영역이 서열식별번호: 10으로 이루어지고,

1개의 중쇄 가변 영역 및 1개의 경쇄 가변 영역이 1개의 항원-결합 부위를 구성하고, 항체 또는 항원-결합 단편이 4개의 항원-결합 부위를 포함하는 것인 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편; 및

(2) 4개의 중쇄 가변 영역 및 4개의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며,

각각의 중쇄 가변 영역이 서열식별번호: 9로 이루어지고, 서열의 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형되고,

경쇄 가변 영역이 서열식별번호: 10으로 이루어지고,

1개의 중쇄 가변 영역 및 1개의 경쇄 가변 영역이 1개의 항원-결합 부위를 구성하고, 항체 또는 항원-결합 단편이 4개의 항원-결합 부위를 포함하는 것인 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

청구항 96

제94항에 있어서, 항체가 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며, 각각의 중쇄가 각각 서열식별번호: 13으로 이루어진 CDR-H3, 서열식별번호: 12로 이루어진 CDR-H2 및 서열식별번호: 11로 이루어진 CDR-H1을 포함하는 제1 중쇄 가변 영역 및 제2 중쇄 가변 영역; 제1 CH1 영역, 링커, 제2 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역을 포함하고; 각각의 경쇄가 서열식별번호: 16으로 이루어진 CDR-L3, 서열식별번호: 15로 이루어진 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14로 이루어진 CDR-L1을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 항-인간 GITR 항체.

청구항 97

제94항에 있어서, 하기 (1) 또는 (2)로부터 선택되는 항-인간 GITR 항체:

(1) 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며,

각각의 중쇄가 서열식별번호: 9의 중쇄 가변 영역 및 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역으로 이루어진 2개의 구조를 포함하고, 구조 중 하나의 C 말단이 링커를 통해 다른 구조의 N 말단에 연결되고;

각각의 경쇄가 서열식별번호: 10의 경쇄 가변 영역, 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 항-인간 GITR 항체; 및

(2) 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며,

각각의 중쇄가 서열식별번호: 9의 중쇄 가변 영역 및 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역으로 이루어진 2개의 구조를 포함하고, 구조 중 하나의 C 말단이 링커를 통해 다른 구조의 N 말단에 연결되고, 서열의 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형되고;

각각의 경쇄가 서열식별번호: 10의 경쇄 가변 영역, 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 항-인간 GITR 항체.

청구항 98

제94항에 있어서, 하기 (1) 내지 (4)로부터 선택되는 항-인간 GITR 항체:

(1) 서열식별번호: 7로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함하는 항-인간 GITR 항체,

(2) 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형된 서열식별번호: 7로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함하는 항-인간 GITR 항체,

(3) 서열식별번호: 7의 위치 1에서의 Q 내지 위치 686에서의 G의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함하는 항-인간 GITR 항체,

(4) 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형된 서열식별번호: 7의 위치 1에서의 Q 내지 위치 686에서의 G의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함하는 항-인간 GITR 항체.

청구항 99

하기 (a) 및 (b)로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드:

(a) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 및

(b) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 100

하기 (a) 및 (b)로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드:

(a) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 및

(b) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 101

(a) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및

(b) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 102

(a) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 및

(b) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

청구항 103

하기 (a) 내지 (d)로 이루어진 군으로부터 선택되는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포:

(a) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포;

(b) 제95항의 (1)에 따른 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포;

(c) 제95항의 (1)에 따른 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포; 및

(d) 제95항의 (1)에 따른 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포.

청구항 104

하기 (a) 내지 (d)로 이루어진 군으로부터 선택되는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포:

(a) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포;

(b) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포;

(c) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포; 및

(d) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포.

청구항 105

하기 (a) 내지 (c)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단리된 숙주 세포(들)를 배양하여 4가 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 발현시키는 것을 포함하는, 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제조하는 방법:

(a) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포;

(b) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포; 및

(c) 제95항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포.

청구항 106

하기 (a) 내지 (c)로 이루어진 군으로부터 선택되는 단리된 숙주 세포(들)를 배양하여 항-인간 GITR 항체를 발현시키는 것을 포함하는, 항-인간 GITR 항체를 제조하는 방법:

(a) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포;

(b) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포; 및

(c) 제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된, 단리된 숙주 세포.

청구항 107

제98항의 항-인간 GITR 항체 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하거나 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 108

제98항의 (1)의 항-인간 GITR 항체 및 제98항의 (4)의 항-인간 GITR 항체 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하거나 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 109

제107항 또는 제108항의 제약 조성물을 포함하는, 암을 예방하거나 치료하기 위한 의약.

청구항 110

제109항에 있어서, 방사선, 세포독성제, 화학치료제, 세포정지제, 항-호르몬제, EGFR 억제제, 면역자극제, 항-혈관신생제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용제를 추가로 포함하는 의약.

청구항 111

제98항의 항-인간 GITR 항체를 포함하는, 암을 예방하거나 치료하기 위한 의약.

청구항 112

제111항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 의약.

청구항 113

제112항에 있어서, 추가의 치료제가 방사선, 세포독성제, 화학치료제, 세포정지제, 항-호르몬제, EGFR 억제제, 면역자극제, 항-혈관신생제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체-관련된 단백질 (GITR)에 대한 결합 특이성을 갖는 항원-결합 단백질 (ABP), 및 제약 조성물, 진단 조성물을 비롯한 이러한 ABP를 포함하는 조성물, 및 키트가 본원에서 제공된다. 또한, GITR ABP를 제조하는 방법, 및 예를 들어, 치료 목적, 진단 목적, 및 연구 목적으로 GITR ABP를 사용하는 방법이 제공된다.

배 경 기 술

[0002] GITR은 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR) 슈퍼패밀리의 구성원이다. GITR은 선천 및 적응 면역계의 많은 세포에서 발현되며, 막 표면 발현은 활성화된 T 세포에서 증가된다. 문헌 [Hanabuchib et al., *Blood*, 2006, 107:3617-3623]; 및 [Nocentini et al., *Eur. J. Immunol.*, 2005, 35:1016-1022]을 참조하며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. GITR은 GITR 리간드 (GITRL)에 의해 활성화된다.

[0003] GITR의 효능작용은 이펙터 T 세포에 대한 공동-자극 효과를 갖는다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Schaer et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 2012, 24:217-224]을 참조한다. GITR 효능제는 암 요법에 대한 치료제로서 제안되었다. 스캐어 (Schaer) 등, 상기 문헌; 문헌 [Melero et al., *Clin Cancer Res.*, 2013, 19:1044-1053]; [Cohen et al., *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25:3058]; [Cohen et al., *PLoS One*, 2010, 5:e10436]; [Nocentini et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099]; 및 미국 특허 공개 제2007/0098719호를 참조하며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0004] GITR의 항체 효능제는 마우스 모델에서 장래성을 나타내었지만, 인간 GITR에 대한 효능작용 항체를 얻는 것은 곤란하였다. 노센티니 (Nocentini) 등 (*Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099)은 "항-GITR mAb가 마우스에서보다 인간에서 훨씬 더 약한 촉발 잠재성을 갖는다"라고 언급하였다. 이들은 이것이 인간 GITR이 왕성하게 활성화되기 위해 안정한 삼량체 또는 수퍼클러스터 (예를 들어, 삼량체의 사량체)로 다량체화되어야 한다는 사실의 결과일 수 있다고 추측한다.

[0005] 따라서, 인간 GITR에 대해 공지된 항체보다 더 강력하게 효능작용할 수 있는 ABP에 대한 필요가 있다. 이 필요를 충족시키는 ABP가 본원에서 제공된다.

발명의 내용

[0006] **요약**

[0007] GITR에 특이적으로 결합하는 ABP 및 이러한 ABP를 사용하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0008] 한 측면에서, 하기 6개의 CDR 서열을 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호 (SEQ ID NO): 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP)이 제공된다: (a) 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5$RGYGDYGGHHAFDI (여기서, X_1은 A 또는 V이고, X_2는 H, D, L, 또는 R이고, X_3은 E 또는 D이고, X_4는 R, N, S, 또는 A이고, X_5는 V, D 또는 G임) (서열식별번호: 141)를 갖는 CDR-H3; (b) 서열 X_1IX_2X_3SGX_4TYYNPSLKS (여기서, X_1은 G, L, 또는 S이고, X_2는 Y, A, 또는 V이고, X_3은 E, Y 또는 H이고, X_4는 S 또는 K임) (서열식별번호: 142)를 갖는 CDR-H2; (c) 서열 X_1SISS$X_2X_3X_4X_5$WX_6 (여기서, X_1은 Y 또는 G이고, X_2는 G, S, 또는 E이고, X_3은 L, G, S, Y, 또는 A이고, X_4는 G, A, Y, M, 또는 G이고, X_5는 V, A, 또는 부재이고, X_6은 S 또는 G임) (서열식별번호: 143)을 갖는 CDR-H1; (d) 서열 QQEYX_1TPPX_2 (여기서, X_1은 A 또는 N이고, X_2는 T 또는 S임) (서열식별번호: 144)를 갖는 CDR-L3; (e) 서열 X_1AX_2SLX_3X_4 (여기서, X_1은 A 또는 S이고, X_2는 D 또는 S이고, X_3은 Q, D, K, 또는 E이고, X_4는 S 또는 Y임) (서열식별번호: 145)를 갖는 CDR-L2; 및 (f) 서열 X_1AS X_2SI X_3X4YLN (여기서, X_1은 G 또는 R이고, X_2는 Q 또는 K이고, X_3은 S, D, 또는 N이고, X_4는 S 또는 T임) (서열식별번호: 146)을 갖는 CDR-L1.

[0009] 한 실시양태에서, (a)의 ABP는 서열식별번호: 9의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (b)의 ABP는 서열식별번호: 19의 V_H 서열 및 서열식별번호: 20의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (c)의 ABP는 서열식별번호: 26의 V_H 서열 및 서열식별번호: 27의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (d)의 ABP는 서열식별번호: 26 또는 서열식별번호: 34의 V_H 서열 및 서열식별번호: 35의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (e)의 ABP는 서열식별번호: 26의 V_H 서열 및 서열식별번호: 40의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (f)의 ABP는 서열식별번호: 44의 V_H 서열 및 서열식별번호: 45의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (g)의 ABP는 서열식별번호: 44의 V_H 서열 및 서열식별번호: 53의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (h)의 ABP는 서열식별번호: 58의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (i)의 ABP는 서열식별번호: 104의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함하고; 또다른 실시양태에서, (j)의 ABP는 서열식별번호: 105의 V_H 서열 및 서열식별번호: 10의 V_L 서열을 포함한다.

[0010] 한 실시양태에서, (b)의 ABP는 서열식별번호: 7의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함하고; 또다른 실시양태에서, (b)의 ABP는 서열식별번호: 17의 중쇄 및 서열식별번호: 18의 경쇄를 포함한다. 또다른 실시양태에서, (c)의 ABP는 서열식별번호: 24의 중쇄 및 서열식별번호: 25의 경쇄를 포함한다. 또다른 실시양태에서, (d)의 ABP는 (i) 서열식별번호: 32의 중쇄 및 서열식별번호: 33의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 37의 중쇄 및 서열식별번호: 33의 경쇄를 포함한다. 또다른 실시양태에서, (e)의 ABP는 (i) 서열식별번호: 38의 중쇄 및 서열식별번호: 39의 경쇄를 포함한다. 또다른 실시양태에서, (f)의 ABP는 서열식별번호: 42의 중쇄 및 서열식별번호: 43의 경쇄를 포함하거나; 또다른 실시양태에서, (g)의 ABP는 (i) 서열식별번호: 51의 중쇄 및 서열식별번호: 52의 경쇄를 포함하거나; 또다른 실시양태에서, (h)의 ABP는 (i) 서열식별번호: 57의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함하거나; 또다른 실시양태에서, (i)의 ABP는 (i) 서열식별번호: 114의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 120의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 (iii) 서열식별번호: 122의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함하거나; 또다른 실시양태에서, (j)의 ABP는 (i) 서열식별번호: 115의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 121의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 (iii) 서열식별번호: 123의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함한다.

[0011] 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 7의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 서열식별번호: 17의 중쇄 및 서열식별번호: 18의 경쇄; 또는 서열식별번호: 24의 중쇄 및 서열식별번호: 25의 경쇄; 서열식별번호: 32의 중쇄 및 서열식별번호: 33의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 37의 중쇄 및 서열식별번호: 33의 경쇄; 서열식별번호: 38의 중쇄 및 서열식별번호: 39의 경쇄; 서열식별번호: 42의 중쇄 및 서열식별번호: 43의 경쇄; 서열식별번호: 51의 중쇄 및 서열식별번호: 52의 경쇄; 서열식별번호: 57의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 서열식별번호: 114의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 120의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 (iii) 서열식별번호: 122의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 서열식별번호: 115의 중쇄 및 서열

식별번호: 8의 경쇄, 또는 (ii) 서열식별번호: 121의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄; 또는 (iii) 서열식별번호: 123의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 경쇄를 포함한다.

[0012] 또다른 측면에서, 하기 6개의 CDR 서열을 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP)이 제공된다: (a) 서열식별번호: 66에 제시된 서열을 갖는 CDR-H3; (b) 서열식별번호: 65에 제시된 서열을 갖는 CDR-H2; (c) 서열식별번호: 64에 제시된 서열을 갖는 CDR-H1; (d) 서열식별번호: 69에 제시된 서열을 갖는 CDR-L3; (e) 서열식별번호: 68에 제시된 서열을 갖는 CDR-L2; 및 (f) 서열식별번호: 67에 제시된 서열을 갖는 CDR-L1.

[0013] 한 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 62의 V_H 서열 및 서열식별번호: 63의 V_L 서열; 서열식별번호: 70의 V_H 서열 및 서열식별번호: 63의 V_L 서열; 또는 서열식별번호: 97의 V_H 서열 및 서열식별번호: 63의 V_L 서열을 포함한다.

[0014] 또다른 실시양태에서, ABP는 (i) 서열식별번호: 171의 중쇄 및 서열식별번호: 172의 경쇄; 서열식별번호: 173의 중쇄 및 서열식별번호: 174의 경쇄; 서열식별번호: 106의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 107의 경쇄 서열; 또는 (ii) 서열식별번호: 116의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 107의 경쇄 서열을 포함한다.

[0015] 또다른 측면에서, 하기 6개의 CDR 서열을 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP)이 제공된다: (a) 서열식별번호: 75에 제시된 서열을 갖는 CDR-H3; (b) 서열식별번호: 74에 제시된 서열을 갖는 CDR-H2; (c) 서열식별번호: 73에 제시된 서열을 갖는 CDR-H1; (d) 서열식별번호: 78에 제시된 서열을 갖는 CDR-L3; (e) 서열식별번호: 77에 제시된 서열을 갖는 CDR-L2; 및 (f) 서열식별번호: 75에 제시된 서열을 갖는 CDR-L1.

[0016] 한 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 71의 V_H 서열 및 서열식별번호: 72의 V_L 서열; 또는 서열식별번호: 98의 V_H 서열 및 서열식별번호: 72의 V_L 서열을 포함한다.

[0017] 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 173의 중쇄 및 서열식별번호: 109의 경쇄를 포함하거나; ABP는 (i) 서열식별번호: 108의 중쇄 및 서열식별번호: 109의 경쇄; 또는 (ii) 서열식별번호: 117의 중쇄 및 서열식별번호: 109의 경쇄를 포함한다.

[0018] 또다른 측면에서, 하기 6개의 CDR 서열을 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP)이 제공된다: (a) 서열식별번호: 83에 제시된 서열을 갖는 CDR-H3; (b) (i) 서열식별번호: 82, 또는 (ii) 서열식별번호: 100에 제시된 서열을 갖는 CDR-H2; (c) 서열식별번호: 81에 제시된 서열을 갖는 CDR-H1; (d) 서열식별번호: 86에 제시된 서열을 갖는 CDR-L3; (e) 서열식별번호: 85에 제시된 서열을 갖는 CDR-L2; 및 (f) 서열식별번호: 84에 제시된 서열을 갖는 CDR-L1.

[0019] 한 실시양태에서, ABP는 상기 단락의 (b)(i)의 CDR-H2 서열 및 서열식별번호: 79의 V_H 서열 및 서열식별번호: 80의 V_L 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 상기 단락의 (b)(i)의 CDR-H2 서열 및 서열식별번호: 87의 V_H 서열 및 서열식별번호: 80의 V_L 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 상기 단락의 (b)(i)의 CDR-H2 서열 및 서열식별번호: 88의 V_H 서열 및 서열식별번호: 80의 V_L 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 상기 단락의 (b)(ii)의 CDR-H2 서열 및 서열식별번호: 99의 V_H 서열 및 서열식별번호: 80의 V_L 서열을 포함한다.

[0020] 한 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 174의 중쇄 및 서열식별번호: 111의 경쇄를 포함하고; 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 175의 중쇄 및 서열식별번호: 111의 경쇄를 포함하고; 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 176의 중쇄 및 서열식별번호: 111의 경쇄를 포함하고; 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 110의 중쇄 및 서열식별번호: 111의 경쇄; 또는 (ii) 서열식별번호: 118의 중쇄 및 서열식별번호: 111의 경쇄를 포함한다.

[0021] 또다른 측면에서, 하기 6개의 CDR 서열을 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP)이 제공된다: (a) 서열식별번호: 93에 제시된 서열을 갖는 CDR-H3; (b) 서열 GIIPIFGEAQYAQX$_1$FX$_2$G (여기서, X$_1$은 K 또는 R이고, X$_2$는 Q 또는 R임) (서열식별번호: 215)를 갖는 CDR-H2; (c) 서열식별번호: 91에 제시된 서열을 갖는 CDR-H1; (d) 서열식별번호: 94에 제시된 서열을 갖는 CDR-L3; (d) 서열식별번호: 85에 제시된 서열을 갖는 CDR-L2; 및 (e) 서열식별번호: 84에 제시된 서열을 갖는 CDR-L1.

[0022] 한 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 92의 CDR-H2; 서열식별번호: 96의 CDR-H2; 또는 서열식별번호: 102의 CDR-H2를 포함한다.

[0023] 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 89의 V_H 서열 및 서열식별번호: 90의 V_L 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 95의 V_H 서열 및 서열식별번호: 90의 V_L 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 101의 V_H 서열 및 서열식별번호: 90의 V_L 서열을 포함한다.

[0024] 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 177의 중쇄 및 서열식별번호: 113의 경쇄를 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 178의 중쇄 및 서열식별번호: 113의 경쇄를 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 112의 중쇄 및 서열식별번호: 113의 경쇄; 또는 (ii) 서열식별번호: 119의 중쇄 및 서열식별번호: 113의 경쇄를 포함한다.

[0025] 또다른 측면에서, 하기 6개의 CDR 서열을 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP)이 제공된다: (a) 서열식별번호: 134에 제시된 서열을 갖는 CDR-H3; (b) 서열식별번호: 133에 제시된 서열을 갖는 CDR-H2; 서열식별번호: 132에 제시된 서열을 갖는 CDR-H1; (c) 서열식별번호: 135에 제시된 서열을 갖는 CDR-L3; (d) 서열식별번호: 68에 제시된 서열을 갖는 CDR-L2; 및 (e) 서열식별번호: 67에 제시된 서열을 갖는 CDR-L1.

[0026] 한 실시양태에서, ABP는 (i) 서열식별번호: 126의 V_H 서열 및 서열식별번호: 128의 V_L 서열; 또는 (ii) 서열식별번호: 127의 V_H 서열 및 서열식별번호: 128의 V_L 서열을 포함한다.

[0027] 한 실시양태에서, ABP는 (i) 서열식별번호: 124의 중쇄 및 서열식별번호: 125의 경쇄; 또는 (ii) 서열식별번호: 136의 중쇄 및 서열식별번호: 125의 경쇄를 포함한다.

[0028] 또다른 측면에서, (a) 서열식별번호: 9, 19, 26, 34, 44, 58, 62, 70, 71, 79, 87, 88, 89, 95, 97, 98, 99, 101, 104, 105, 126, 및 127로부터 선택되는 V_H 영역의 CDR-H3과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일성을 갖는 CDR-H3; (b) 서열식별번호: 9, 19, 26, 34, 44, 58, 62, 70, 71, 79, 87, 88, 89, 95, 97, 98, 99, 101, 104, 105, 126, 및 127로부터 선택되는 V_H 영역의 CDR-H2와 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일성을 갖는 CDR-H2; (c) 서열식별번호: 9, 19, 26, 34, 44, 58, 62, 70, 71, 79, 87, 88, 89, 95, 97, 98, 99, 101, 104, 105, 126, 및 127로부터 선택되는 V_H 영역의 CDR-H1과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일성을 갖는 CDR-H1; (d) 서열식별번호: 10, 20, 27, 35, 40, 45, 53, 63, 72, 80, 90, 및 128로부터 선택되는 V_L 영역의 CDR-L3과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일성을 갖는 CDR-L3; (e) 서열식별번호: 10, 20, 27, 35, 40, 45, 53, 63, 72, 80, 90, 및 128로부터 선택되는 V_L 영역의 CDR-L2와 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일성을 갖는 CDR-L2; 및 (f) 서열식별번호: 10, 20, 27, 35, 40, 45, 53, 63, 72, 80, 90, 및 128로부터 선택되는 V_L 영역의 CDR-L1과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일성을 갖는 CDR-L1을 포함하는, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질 (ABP)이 제공된다.

[0029] 한 실시양태에서, CDR-H3, CDR-H2, CDR-H1, CDR-L3, CDR-L2, 및 CDR-L1은 각각 카바트 (Kabat) 넘버링 방식, 코티아 (Chothia) 넘버링 방식, 또는 IMGT 넘버링 방식으로부터 선택되는 넘버링 방식에 따라 확인된다. 또다른 실시양태에서, CDR-H1은 둘 다의 넘버링 방식의 경계를 포함하여, 코티아 및 카바트 넘버링 방식 둘 다에 의해 정의된 바와 같이 확인된다.

[0030] 한 실시양태에서, CDR-H3은 서열식별번호: 13, 23, 30, 48, 61, 66, 75, 83, 93, 103, 131로부터 선택되는 CDR-H3, 또는 1, 2, 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, CDR-H2는 서열식별번호: 12, 22, 29, 47, 60, 65, 74, 82, 92, 96, 100, 102, 130, 및 133으로부터 선택되는 CDR-H2, 또는 1, 2, 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, CDR-H1은 서열식별번호: 11, 21, 28, 46, 59, 64, 73, 81, 91, 129, 132로부터 선택되는 CDR-H1, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, CDR-L3은 서열식별번호: 16, 17, 56, 69, 78, 86, 94, 135로부터 선택되는 CDR-L3, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함한다.

또다른 실시양태에서, CDR-L2는 서열식별번호: 15, 31, 41, 50, 55, 68, 77, 및 85로부터 선택되는 CDR-L2, 또는 1개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, CDR-L1은 서열식별번호: 14, 36, 49, 54, 67, 76, 및 84로부터 선택되는 CDR-L1, 또는 1 또는 2개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함한다. 한 실시양태에서, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환이다.

[0031] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, ABP는 (a) GITR에의 결합에 대해 각각 본 개시내용의 부록 A에 제공된 바와 같은 ABP1, ABP2, ABP3, ABP4, ABP5, ABP6, ABP7, ABP8, ABP9, ABP10, ABP11, ABP12, ABP13, ABP14, ABP15, ABP16, ABP17, ABP18, ABP19, ABP20, ABP21, ABP22, ABP23, ABP24, ABP25, ABP26, ABP27, ABP28, ABP29, ABP30, ABP31, ABP32, ABP33, 및 ABP34로부터 선택되는 항체와 경쟁하거나; (b) GITR 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 3개의 항원-결합 도메인을 갖거나; (c) GITR 상의 단일 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 3개의 항원-결합 도메인을 갖거나; (d) GITR 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 4개의 항원-결합 도메인을 갖거나; (e) GITR 상의 단일 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 4개의 항원-결합 도메인을 갖거나; (f) 표적 세포의 표면 상에 발현된 GITR에 대해 효능작용하거나; (g) GITR에의 GITRL의 결합을 향상시키거나; (h) 항원-제시 세포로부터의 항원 제시와 조합하여 이펙터 T 세포를 공동-자극하거나; (i) 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 억제하거나; (j) 조직에서 또는 전신 순환에서 조절성 T 세포의 수를 감소시키거나; (k) R56, C58, R59, D60, Y61, P62, E64, E65, C66, 및 C67로 이루어진 군으로부터의 GITR (서열식별번호: 1) 잔기 중 1개 이상에 결합할 수 있거나; (l) (a) 내지 (k)의 임의의 조합이 가능하다.

[0032] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, GITR은 hGITR (서열식별번호: 1), hGITR-T43R (서열식별번호: 2), cGITR (서열식별번호: 3), mGITR (서열식별번호: 4), 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, ABP는 (a) 시노몰거스 원숭이 GITR (cGITR; 서열식별번호: 3)에 특이적으로 결합하거나; (b) hGITR에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도 (더 높은 KD에 의해 지시된 바와 같음)로 뮤린 GITR (mGITR; 서열식별번호: 4)에 결합하거나, mGITR에 결합하지 않거나; (c) (a) 내지 (b)의 임의의 조합이 가능하다. 또다른 실시양태에서, ABP는 (a) cGITR (서열식별번호: 3)에 특이적으로 결합하고; (b) hGITR 및 cGITR에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도 (더 높은 KD에 의해 지시된 바와 같음)로 mGITR (서열식별번호: 4)에 결합하고; (c) GITR에의 GITRL의 결합을 향상시킨다.

[0033] 또다른 측면에서, ABP가 (a) cGITR (서열식별번호: 3)에 특이적으로 결합하고; (b) hGITR 및 cGITR에 대한 ABP의 친화도보다 더 낮은 친화도 (더 높은 KD에 의해 지시된 바와 같음)로 mGITR (서열식별번호: 4)에 결합하고; (c) GITR에의 GITRL의 결합을 향상시키는 것인, GITR에의 결합에 대해 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 ABP와 경쟁하는 ABP가 제공된다. 한 실시양태에서, ABP는 항체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또다른 실시양태에서, 항체는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, ABP는 다가이다. 또다른 실시양태에서, ABP는 항체 단편을 포함한다.

[0034] 또다른 실시양태에서, ABP 대체 스캐폴드를 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 이뮤노글로불린 불변 영역을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 IgA, IgD, IgE, IgG, 또는 IgM으로부터 선택되는 부류의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 부류 IgG 및 IgG4, IgG1, IgG2, 또는 IgG3으로부터 선택되는 하위부류의 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0035] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, 적어도 1개의 Fab는 IgG의 Fc 도메인의 C-말단에 융합된다. 또다른 실시양태에서, ABP는 적어도 1개의 링커를 더 포함한다. 또다른 실시양태에서, IgG는 IgG4이다. 또다른 실시양태에서, IgG는 IgG1이다. 또다른 실시양태에서, 적어도 1개의 Fab는 IgG의 Fc 도메인의 N-말단에 융합된다. 한 실시양태에서, 적어도 1개의 Fab는 적어도 2개의 Fab이다. 또다른 실시양태에서, 적어도 1개의 Fab는 적어도 3개의 Fab이다. 또다른 실시양태에서, 적어도 1개의 Fab는 적어도 4개의 Fab이다. 또다른 실시양태에서, 2개의 Fab는 IgG의 N-말단에 독립적으로 융합된다. 또다른 실시양태에서, 2개의 Fab는 IgG의 C-말단에 독립적으로 융합된다. 또다른 실시양태에서, Fab는 IgG의 각각의 N-말단에 부착되고, 링커는 각각의 상기 Fab에 부착되고, Fab는 각각의 링커에 부착된다. 또다른 실시양태에서, Fab는 IgG의 각각의 C-말단에 부착되고, 링커는 각각의 상기 Fab에 부착되고, Fab는 각각의 링커에 부착된다. 또다른 실시양태에서, 각각의 링커는 서열식별번호: 5를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 각각의 링커는 서열식별번호: 6을 포함한다.

[0036] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, ABP는 공통 경쇄 항체, 놉-인투-홀 (knobs-into-holes) 변형을 갖는 항체, IgG에 부착된 scFv, IgG에 부착된 Fab, 디아바디, 4가 이중특이적 항체, DVD-Ig™, DART™, 듀오바디 (DuoBody)®, CovX-바디, Fcab 항체, 탠드Ab (TandAb)®, 탠덤 Fab, 자이바디™, 또는 이들의 조합을 포함한다. 한 실시양태에서, ABP는 1개 초과의 GITR 분자에 결합한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 GITRL 결

합에 독립적이다. 또다른 실시양태에서, ABP는 GITR에의 GITRL의 결합을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 향상시킨다. 또다른 실시양태에서, ABP는 GITR에의 GITRL의 결합을 적어도 약 50% 향상시킨다. 또다른 실시양태에서, 표적 세포는 이펙터 T 세포, 조절성 T 세포, 자연 살해 (NK) 세포, 자연 살해 T (NKT) 세포, 수지상 세포, 및 B 세포로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, 표적 세포는 헬퍼 (CD4+) T 세포, 세포독성 (CD8+) T 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 이펙터 T 세포이다. 또다른 실시양태에서, 표적 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포, CD8+CD25+ 조절성 T 세포, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 조절성 T 세포이다. 또다른 실시양태에서, 조직은 종양이다.

[0037] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, hGITR (서열식별번호: 1) 또는 hGITR-T43R (서열식별번호: 2)에 대한 제1 항원-결합 도메인의 KD는 약 20 nM 미만이다. 한 실시양태에서, cGITR (서열식별번호: 3)에 대한 제1 항원-결합 도메인의 KD는 약 200 nM 미만이다. 또다른 실시양태에서, hGITR (서열식별번호: 1) 또는 hGITR-T43R (서열식별번호: 2)에 대한 제2 항원-결합 도메인의 KD는 약 100 nM 미만이다. 또다른 실시양태에서, cGITR (서열식별번호: 3)에 대한 제2 항원-결합 도메인의 KD는 약 1 μM 미만이다. 또다른 실시양태에서, ABP는 IgG1 Fc 도메인과 비교할 경우 감소된 이펙터 기능을 갖는 Fc 도메인을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 비글리코실화된 Fc 도메인을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 위치 234, 235, 265, 및 297 중 1개 이상에 알라닌을 갖는 IgG1 Fc 도메인을 포함한다.

[0038] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, GITR은 표적 세포의 표면 상에 발현된다. 한 실시양태에서, ABP는 표적 세포의 표면 상에 발현된 GITR을 다량체화한다. 한 실시양태에서, ABP는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 GITR 분자를 다량체화한다.

[0039] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, ABP는 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)의 에피토프에 특이적으로 결합하고, R56, C58, R59, D60, Y61, P62, E64, E65, C66, 및 C67로 이루어진 군으로부터의 1개 이상의 잔기에 결합할 수 있다.

[0040] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, ABP는 각각 공통 경쇄 가변 영역과 쌍형성된 적어도 2개의 상이한 (즉, 상이한 서열을 갖고/거나 상이한 잔기에 결합하는) 중쇄 가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 공통 경쇄 가변 영역은 2개의 상이한 중쇄 가변 영역의 각각과 별개의 항원-결합 도메인을 형성한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 189를 갖는 제1 VH 가변 도메인, 서열식별번호: 215를 갖는 제2 VH 가변 도메인, 및 서열식별번호: 190을 갖는 공통 가변 경쇄를 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 서열식별번호: 199를 갖는 제1 VH 가변 도메인, 서열식별번호: 216을 갖는 제2 VH 가변 도메인, 및 서열식별번호: 200을 갖는 공통 가변 경쇄를 포함한다.

[0041] 또다른 측면에서, 상기 측면 중 임의의 것 또는 부록 A에 제시된 ABP, 및 ABP의 사용을 위한 지침서를 포함하는 키트가 제공된다. 한 실시양태에서, ABP는 동결건조된다. 또다른 실시양태에서, 키트는 동결건조된 ABP의 재구성을 위한 유체를 더 포함한다.

[0042] 항체가 세포에서 발현되는 경우, 항체는 번역 후에 변형됨이 공지되어 있다. 번역후 변형의 예로는 카르복시펩티다제에 의한 중쇄의 C 말단에서의 리신의 절단; 피로글루타밀화에 의한 중쇄 및 경쇄의 N 말단에서의 글루타민 또는 글루탐산의 피로글루탐산으로의 변형; 글리코실화; 산화; 탈아미드화; 및 당화를 들 수 있으며, 이러한 번역후 변형은 다양한 항체에서 일어남이 공지되어 있다 (그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, Vol. 97, p. 2426-2447] 참조). 일부 실시양태에서, 본 발명의 ABP는 번역후 변형을 겪은 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 번역후 변형을 겪은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 예로는 중쇄 가변 영역의 N 말단에서의 피로글루타밀화 및/또는 중쇄의 C 말단에서의 리신의 결실을 겪은 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 들 수 있다. 말단에서의 피로글루타밀화 및 C 말단에서의 리신의 결실로 인한 이러한 번역후 변형은 항체 또는 그의 단편의 활성에 대해 임의의 영향을 갖지 않음이 공지되어 있다 (그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Analytical Biochemistry, 2006, Vol. 348, p. 24-39]).

[0043] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, ABP는 그의 N-말단에 피로글루타메이트 (pE) 잔기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, ABP는 N-말단 Q가 pE로 치환된 VH 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 N-말단 E가 pE로 치환된 VL 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, ABP는 N-말단 Q가 pE로 치환된 중쇄 서열을 포함한다.

[0044] 상기 측면 중 임의의 것의 실시양태에서, ABP는 N-말단 E가 pE로 치환된 경쇄 서열을 포함한다. 또다른 실시양

태에서, ABP는 의약으로서 사용하기 위한 것이다. 또다른 실시양태에서, ABP는 암 또는 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0045] 한 실시양태에서, ABP는 암의 치료에 사용하기 위한 것이고, 여기서, 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택된다.

[0046] 또다른 측면에서, 상기 측면 중 임의의 것의 또는 부록 A에 제시된 ABP, 그의 VH, 그의 VL, 그의 경쇄, 그의 중쇄 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드가 제공된다.

[0047] 또다른 측면에서, 상기 측면의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 제공된다. 또다른 측면에서, 상기 측면 중 임의의 것의 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 한 실시양태에서, 숙주 세포는 박테리아 세포, 진균 세포, 및 포유동물 세포로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, 숙주 세포는 이. 콜라이(E. coli) 세포, 사카로미세스 세레비지아에(Saccharomyces cerevisiae) 세포, 및 CHO 세포로부터 선택된다.

[0048] 또다른 측면에서, 상기 측면의 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 무세포 발현 반응이 제공된다.

[0049] 또다른 측면에서, ABP를 숙주 세포에서 발현시키고, 발현된 ABP를 단리하는 것을 포함하는, 상기 측면 중 임의의 것의 또는 부록 A에 제시된 ABP를 제조하는 방법이 제공된다.

[0050] 또다른 측면에서, 상기 측면 중 임의의 것의 또는 부록 A에 제시된 ABP, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물 중의 ABP의 양은 대상체에서 (a) 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 감소시키거나; (b) 이펙터 T 세포를 활성화시키거나; (c) 조직에서 또는 전신적으로 조절성 T 세포의 수를 감소시키거나; (d) 이펙터 T 세포의 증식을 유도하거나 향상시키거나; (e) 종양 성장의 속도를 억제하거나; (f) 종양 퇴행을 유도하거나; (g) 이들의 조합에 충분한 것이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 의약으로서 사용하기 위한, 예를 들어, 암 또는 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 것이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 암의 치료에 사용하기 위한 것이고, 여기서, 암은 고형 종양 및 혈액 종양으로부터 선택된다.

[0051] 또다른 실시양태에서, 제약 조성물 중의 ABP의 양은 대상체에서 (a) 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 감소시키거나; (b) 이펙터 T 세포를 활성화시키거나; (c) 조직에서 또는 전신적으로 조절성 T 세포의 수를 감소시키거나; (d) 이펙터 T 세포의 증식을 유도하거나 향상시키거나; (e) 종양 성장의 속도를 억제하거나; (f) 종양 퇴행을 유도하거나; (g) 이들의 조합에 충분한 것이다.

[0052] 또다른 측면에서, 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 상기 측면 중 임의의 것의 또는 부록 A에 제시된 ABP, 또는 그의 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.

[0053] 또다른 측면에서, 대상체에게 상기 측면 중 임의의 것의 또는 부록 A에 제시된 ABP, 또는 그의 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 세포의 활성화를 증가시키는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암이다.

[0054] 또다른 실시양태에서, 방법은 암-연관된 항원에 대한 면역 반응을 유도하거나 향상시킨다. 또다른 실시양태에서, ABP는 (a) 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 감소시키거나; (b) 이펙터 T 세포를 활성화시키거나; (c) 조직에서 또는 전신적으로 조절성 T 세포의 수를 감소시키거나; (d) 이펙터 T 세포의 증식을 유도하거나 향상시키거나; (e) 종양 성장의 속도를 억제하거나; (f) 종양 퇴행을 유도하거나; (g) 이들의 조합에 충분한 양으로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 암은 고형 암이다. 또다른 실시양태에서, 암은 혈액암이다. 또다른 실시양태에서, 방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 방사선, 세포독성제, 화학치료제, 세포정지제, 항-호르몬제, EGFR 억제제, 면역자극제, 항-혈관신생제, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역자극제이다. 한 실시양태에서, 면역자극제는 면역 세포에 의해 발현되는 억제성 수용체 또는 그의 리간드의 신호전달을 차단하는 작용제를 포함한다. 한 실시양태에서, 면역 세포에 의해 발현되는 억제성 수용체 또는 그의 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, NRP1, LAG-3, Tim3, TIGIT, 뉴리틴, BTLA, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 면역자극제는 면역 세포에 의해 발현되는 자극성 수용체에 대한 효능제를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 면역 세포에 의해 발현되는 자극성 수용체는 OX40, ICOS, CD27, CD28, 4-1BB, CD40, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, 면역자극제는 시토카인을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 시토카인은 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, 면역자극제는 종양용해 바이러스를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 종양용해 바이러스는 단순 포진 바이러스, 소수포 구내염 바이러스, 아데

노바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 우두 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 또다른 실시양태에서, 면역자극제는 키메라 항원 수용체를 발현하는 T 세포를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 면역자극제는 이중- 또는 다중-특이적 T 세포 지정된 항체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 면역자극제는 항-TGF-β 항체, TGF-β 트랩, 또는 이들의 조합을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 면역자극제는 암-연관된 항원에 대한 백신을 포함한다.

[0055] 또다른 측면에서, 면역 반응의 조정을 필요로 하는 대상체에게 상기 측면 중 임의의 것의 또는 부록 A에 제시된 ABP, 또는 그의 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 조정하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 방법은 1종 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역 세포의 자극성 수용체에 대한 효능제이고, 면역 세포의 자극성 수용체는 OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, CD83 리간드, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 시토카인이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 단순 포진 바이러스, 소수포 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 우두 바이러스, 마라바 바이러스, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 종양용해 바이러스이다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 ABP와 동일한 제약 조성물에 제형화된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 ABP와 상이한 제약 조성물에 제형화된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 ABP를 투여하기 전에 투여된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 ABP를 투여한 후에 투여된다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 ABP와 동시에 투여된다.

[0056] 또다른 측면에서, 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)에 특이적으로 결합하는 단리된 다가 항원 결합 단백질(ABP)이며, 결합에 대해 각각 본 개시내용의 부록 A에 제공된 바와 같은 ABP1, ABP2, ABP3, ABP4, ABP5, ABP6, ABP7, ABP8, ABP9, ABP10, ABP11, ABP12, ABP13, ABP14, ABP15, ABP16, ABP17, ABP18, ABP19, ABP20, ABP21, ABP22, ABP23, ABP24, ABP25, ABP26, ABP27, ABP28, ABP29, ABP30, ABP31, ABP32, ABP33, 및 ABP34, ABP50, ABP51, ABP52, ABP53, ABP54, ABP55, ABP56, ABP57, ABP62, ABP63, ABP64, ABP65, ABP66, ABP67, ABP68, ABP67, ABP68, ABP69, ABP70, ABP71, ABP72, ABP73, ABP74, ABP75, ABP76, ABP77, ABP78, ABP79, ABP80, ABP812, ABP82, ABP83, ABP84, ABP85, ABP86, ABP87, ABP88, ABP89, ABP90, ABP91, ABP92, ABP93, ABP94, ABP95, ABP96, ABP97, ABP98, ABP99, ABP100, ABP102, ABP103, ABP104, ABP105, ABP106, ABP107, ABP108, 및 ABP109 중 1종 이상과 경쟁하는 ABP가 제공된다.

[0057] 또다른 측면에서, 4개의 중쇄 가변 영역 및 4개의 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 중쇄 가변 영역이 서열식별번호: 13으로 이루어진 CDR-H3, 서열식별번호: 12로 이루어진 CDR-H2 및 서열식별번호: 11로 이루어진 CDR-H1을 포함하고; 경쇄 가변 영역이 서열식별번호: 16으로 이루어진 CDR-L3, 서열식별번호: 15로 이루어진 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14로 이루어진 CDR-L1을 포함하고; 1개의 중쇄 가변 영역 및 1개의 경쇄 가변 영역이 1개의 항원-결합 부위를 구성하고, 항체 또는 항원-결합 단편이 4개의 항원-결합 부위를 포함하는 것인 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 제공된다.

[0058] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 4개의 중쇄 가변 영역 및 4개의 경쇄 가변 영역을 포함하며, 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 9로 이루어지고, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 10으로 이루어지고, 1개의 중쇄 가변 영역 및 1개의 경쇄 가변 영역은 1개의 항원-결합 부위를 구성하고, 항체 또는 항원-결합 단편은 4개의 항원-결합 부위를 포함한다.

[0059] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 4개의 중쇄 가변 영역 및 4개의 경쇄 가변 영역을 포함하며, 중쇄 가변 영역은 서열의 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형된 서열식별번호: 9로 이루어지고, 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 10으로 이루어지고, 1개의 중쇄 가변 영역 및 1개의 경쇄 가변 영역은 1개의 항원-결합 부위를 구성하고, 항체 또는 항원-결합 단편은 4개의 항원-결합 부위를 포함한다.

[0060] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역으로 이루어진 2개의 구조를 포함하고, 구조 중 하나의 C 말단은 링커를 통해 다른 구조의 N 말단에 연결되고, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다 (도 1b에서 좌측 패널).

[0061] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며, 중쇄는 각각 제1 중쇄 가변 영역 및 제1 CH1 영역, 링커, 제2 중쇄 가변 영역, 제2 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역을 포함하고, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함한다 (도 1b에서 좌측 패널).

[0062] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며; 각각의 중쇄는 서열식별번호: 13으로 이루어진 CDR-H3, 서열식별번호: 12로 이루어진 CDR-H2 및 서열식별번호: 11로 이루어진 CDR-H1을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역으로 이루어진 2개의 구조를 포함하고, 구조 중 하나의 카르복시 말단 (C 말단)은 링커를 통해 다른 구조의 아미노 말단 (N 말단)에 연결되고; 각각의 경쇄는 서열식별번호: 16으로 이루어진 CDR-L3, 서열식별번호: 15로 이루어진 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14로 이루어진 CDR-L1을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0063] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며; 각각의 중쇄는 각각 서열식별번호: 13으로 이루어진 CDR-H3, 서열식별번호: 12로 이루어진 CDR-H2 및 서열식별번호: 11로 이루어진 CDR-H1을 포함하는 제1 중쇄 가변 영역 및 제2 중쇄 가변 영역; 제1 CH1 영역, 링커, 제2 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역을 포함하고; 각각의 경쇄는 서열식별번호: 16으로 이루어진 CDR-L3, 서열식별번호: 15로 이루어진 CDR-L2, 및 서열식별번호: 14로 이루어진 CDR-L1을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0064] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며, 각각의 중쇄는 서열식별번호: 9의 중쇄 가변 영역 및 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역으로 이루어진 2개의 구조를 포함하고, 구조 중 하나의 C 말단은 링커를 통해 다른 구조의 N 말단에 연결되고, 각각의 경쇄는 서열식별번호: 10의 경쇄 가변 영역, 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0065] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며, 각각의 중쇄는 각각 서열식별번호: 9로서 제시된 바와 같은 제1 중쇄 가변 영역 및 제2 중쇄 가변 영역; 제1 CH1 영역, 링커, 제2 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역을 포함하고; 각각의 경쇄는 서열식별번호: 10의 경쇄 가변 영역, 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0066] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며, 각각의 중쇄는 서열식별번호: 9의 중쇄 가변 영역 및 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역으로 이루어진 2개의 구조를 포함하고, 구조 중 하나의 C 말단은 링커를 통해 다른 구조의 N 말단에 연결되고, 서열의 위치 1에서의 Q는 피로글루타메이트로 변형되고, 각각의 경쇄는 서열식별번호: 10의 경쇄 가변 영역, 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0067] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 2개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 포함하며, 각각의 중쇄는 각각 서열식별번호: 9로서 제시된 바와 같은 제1 중쇄 가변 영역 및 제2 중쇄 가변 영역; 제1 CH1 영역, 링커, 제2 CH1 영역, CH2 영역, 및 CH3 영역을 포함하고; 서열의 위치 1에서의 Q는 피로글루타메이트로 변형되고, 각각의 경쇄는 서열식별번호: 10의 경쇄 가변 영역, 및 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0068] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 각각 서열식별번호: 7의 2개의 가변 영역을 갖는 2개의 중쇄, 및 서열식별번호: 8의 4개의 경쇄를 포함한다.

[0069] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 서열의 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형된, 각각 서열식별번호: 7의 2개의 가변 영역을 갖는 2개의 중쇄, 및 서열식별번호: 8의 4개의 경쇄를 포함한다.

[0070] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 서열식별번호: 7의 위치 1에서의 Q 내지 위치 686에서의 G의 범위의 아미노산 서열로 이루어진, 각각 2개의 가변 영역을 갖는 2개의 중쇄, 및 서열식별번호: 8의 4개의 경쇄를 포함한다.

[0071] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR 항체는 Q가 피로글루타메이트로 변형된, 서열식별번호: 7의 위치 1에서의 Q 내지 위치 686에서의 G의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 2개의 중쇄, 및 서열식별번호: 8의 4개의 경쇄를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0072] **도 1**은 본원에서 제공된 특정 예시적인 GITR ABP의 작용의 메커니즘의 도해적 예시를 제공한다. 도 1a는 세포막 (102)에 포매된 3개의 GITR 분자 (하나는 101로 표지됨)를 나타낸다. 단지 2개의 GITR 분자 (103)에 결합하는 전통적 포맷 항체의 그림이 나타나 있다. 도 1b는 본원에 개시된 4가 단일특이적 (TM) 포맷 항체의 그림을 나타낸다: 좌측 패널 (105)은 C-말단 IgG4 S228P 항체를 갖는, 2개의 N-말단 IgG1 Fab를 포함하는 TM을 나타내고; 우측 패널 (106)은 2개의 C-말단 IgG1 Fab 및 N-말단 IgG4 S228P 항체를 포함하는 TM을 나타낸다. 항원 결합 도메인은 비어있는 원 (107)에 의해 예시된다. 도 1c는 본원에 개시된 4가 이중특이적 포맷 항체의 그림을 나타낸다: 좌측 패널 (105)은 C-말단 IgG4 S228P 항체를 갖는, 2개의 N-말단 IgG1 Fab를 포함하는 이중특이적 항체를 나타내고; 우측 패널 (106)은 2개의 C-말단 IgG1 Fab 및 N-말단 IgG4 S228P 항체를 포함하는 이중특

이적 항체를 나타낸다. 2개의 비-중첩 에피토프 특이성에 대한 특이성을 갖는 항원 결합 도메인은 비어있는 원(107 및 108)에 의해 예시된다. 도 1d는 3개의 예시적인 4가 단일특이적 (TM) 포맷 ABP의 결합 후의 GITR의 다량체화를 나타낸다. 이러한 다량체화는 본 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같이, GITR 신호전달에 대해 효능작용할 것으로 예상된다.

도 2는 N-말단 Fab 포맷 ABP 1 내지 8에 대한 옥텟 (OCTET)에 의한 K_D의 측정의 예시적인 결과를 나타내는 그래프이다.

도 3은 CD4+ (도 3a) 및 CD8+ (도 3b) T 세포에의 N-말단 Fab TM 포맷 ABP의 예시적인 패널의 결합을 입증하는 FACS 분석의 결과를 나타내는 일련의 그래프이다. CD4+ 및 CD8+의 분포는 각각의 도면의 상부 좌측 패널에 나타나 있다. 상부 행에서, 좌측에서 우측으로, 항-GITR 양성 대조군, 및 항-인간 IgG4 이소형 대조군, ABP9, ABP2, ABP1, 및 ABP7이 나타나 있다. 하부 행 상에는 ABP8, ABP3, ABP4, ABP5, ABP6, ABP23, 및 ABP24가 나타나 있다. 양성으로 염색된 IgG4+ CD4/8+ 세포의 백분율이 지시되며; MRI는 괄호 안에 지시된다.

도 4는 N-말단 Fab TM 포맷에서 8가지 최적화된 효능제 항체의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 그 후, 인간 (좌측 패널) 또는 시노몰거스 원숭이 (우측 패널) GITR을 안정하게 발현하는 HT1080 세포를 ABP1 (도 4a), ABP2 (도 4b), ABP3 (도 4c), ABP4 (도 4d), ABP5 (도 4e), ABP6 (도 4f), ABP7 (도 4g), 및 ABP8 (FIG 4h) (도면에서 원으로서 나타내어짐)과 함께 인큐베이션하고, IL-8 유도를 측정하였다. GITRL을 대조군으로서 사용하였다 (정사각형). EC_{50} 값의 표가 각각의 도면의 각각의 패널의 하부 상에 나타나 있다.

도 5는 모 N-말단 Fab TM 포맷 항체, ABP43의 GITR-발현 HT1080 세포에서의 효능제 활성을 N-말단 또는 C-말단 포맷 중 어느 하나를 갖는 다수의 추가로 최적화된 항체와 비교하는 일련의 그래프이다. 도 5a는 모두 GITRL (+ 기호)과 비교하여 ABP43 (정사각형), ABP23 (원), ABP24 (삼각형), 및 ABP29 (비어있는 원), ABP30 (비어있는 삼각형), ABP31 (비어있는 원), 및 ABP32 (비어있는 삼각형)를 나타낸다. 도 5b는 ABP19 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP25 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)를 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. 도 5c는 ABP21 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP27 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)을 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. 도 5d는 ABP20 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP26 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)을 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. 도 5e는 ABP22 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP28 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)을 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. IgG4 대조군은 각각의 도면에서 X 기호로서 나타내어진다.

도 6은 실시예에 기재된 바와 같은 HT1080 검정에서의 ABP33 및 ABP34에 대한 EC_{50} 측정의 결과를 나타낸다. ABP33 (N-말단 상에서 IgG4 ABP61을 ABP58의 IgG1 Fab와 조합한 4가 버전) 및 ABP34 (C-말단 상에서 ABP61의 IgG4를 ABP58의 IgG1 Fab와 조합한 4가 버전)를 2가 ABP 59 및 61 (IgG4 S228P)과 비교하였으며, 이는 ABP33 및 ABP34에 대한 기초였다. 도면에 나타난 바와 같이, 이중특이적 4가 항체 둘 다는 이중특이적 4가 항체를 구축하는 데 사용된 개별적 2가 항체와 비교할 경우, IL-8 유도에 의해 측정된 바와 같이 우수한 EC_{50}을 가졌다.

도 7은 상기 HT1080 세포에 대해 기재된 바와 같은 저캇 (Jurkat) T 세포 검정에서의 EC_{50} 측정의 결과를 나타낸다. 최적화된 N 말단 Fab TM 포맷 ABP를 IL-8 생산에 의해 측정된 바와 같이 GITR에 대해 효능작용하는 그들의 능력에 대해 GITRL과 비교하였다. 도 7a 내지 7h는 각각 ABP 1 내지 8을 나타낸다.

도 8a는 2명의 인간 공여자로부터 단리된 T 세포의 삼중 정량화로부터의 FACS 분석을 나타내고, 다양한 시점에서의 PHA로의 +/- 자극 시의 GITR+ CD4+ 세포 (좌측) 및 CD8+ 세포 (우측)의 백분율을 나타낸다.

도 8b 내지 8m은 대조군 또는 ABP로 처리된 4명의 상이한 공여자로부터의 T-모세포의 처리의 결과 및 생성된 IL-2 생산 (데이터는 대조군 배지에서 달성된 IL-2 생산의 수준에 대해 정규화됨)을 나타낸다. 각각의 도면에서, 상부 행은 좌측에서 우측으로 CD4+ 세포에의 ABP 결합의 FACS 측정, 공여자 1로부터의 세포에서의 IL-2 생산, 공여자 2로부터의 세포에서의 IL-2 생산이다. 하부 행에서, 좌측에서 우측으로, CD8+ 세포에의 ABP 결합의 FACS 측정, 공여자 3으로부터의 세포에서의 IL-2 생산, 공여자 4로부터의 세포에서의 IL-2 생산이다. 하기와 같이 데이터가 나타나 있다: 8b: IgG4 이소형 대조군; 8c: SEC4 항체; 8d: IgG4 TM 포맷 음성 대조군; 8e: ABP9 (ABP 1 내지 8의 TM 포맷 IgG4 비-최적화된 모체). 8f: ABP1; 8g: ABP2; 8h: ABP3; 8i: ABP4; 8j: ABP5; 8k:ABP6; 8l: ABP7; 8m: ABP8.

도 9a 내지 9h는 상응하는 최적화된 비-TM IgG1 N297A ABP ("IgG1")에 대한 최적화된 N-말단 Fab TM ABP ("IgG4 TM")의 활성의 비교를 나타내는 일련의 그래프이다. 그 후, 인간 (좌측 패널) 또는 시노몰거스 (우측

패널)를 안정하게 발현하는 HT1080 세포를 하기와 같이 각각의 N-말단 Fab TM ABP 및 상응하는 IgG1 ABP로 처리하였다: ABP1 IgG4 TM /ABP35 IgG1 (도 9a), ABP2 IgG4 TM /ABP36 IgG1 (도 9b), ABP3 IgG4 TM /ABP37 IgG1 (도 9c), ABP4 IgG4 TM /ABP38 IgG1 (도 9d), ABP5 IgG4 TM /ABP38 P45L IgG1 (도 9e), ABP6 IgG4 TM /ABP39 IgG1 (도 9f), ABP7 IgG4 TM /ABP40 IgG1 (도 9g) 및 ABP8 IgG4 TM /ABP41 IgG1 (도 9h) 및 양성 대조군으로서 IgG4. GITRL에 의한 IL-8의 유도는 원으로서, IgG4 TM 포맷 ABP에 의한 것은 삼각형으로서, 상응하는 IgG1 ABP에 의한 것은 마름모로서, IgG4 대조군 항체에 의한 것은 정사각형으로서 나타내어진다. EC_{50} 값의 표는 각각의 도면의 각각의 패널의 하부 상에 나타내어진다.

도 10은 비-TM 모 항체를 상응하는 TM 포맷 버전과 비교하는 기재된 바와 같은 HT1080 검정에서의 EC_{50} 데이터를 나타내는 그래프이다. ABP43 (마름모)은 ABP9 (IgG4 N-말단 Fab, 정사각형) 및 ABP10 (IgG4 C-말단 Fab, 원)의 비-TM IgG4 S228P 모체이다. GITRL (양성 대조군)에 의한 IL-8 유도는 단일 데이터 점 (별)으로서 나타내어진다. IL-8 생산은 pg/mL로 나타내어진다.

도 11a는 인간 GITR을 안정하게 발현하도록 조작된 HT1080 세포에서의 대표적인 기준 항체 SEC4 및 SEC9에 의한 IL-8의 유도를 나타내는 그래프이다. 배양된 세포를 6시간 동안 다양한 농도의 2가지 기준 효능제 항체 SEC4 (인간 IgG4 S228P/카파 영역을 갖는 마우스 가변 영역을 갖도록 포맷화된 35E6, 마름모) 및 SEC9 (인간화 6C8 N62Q IgG1 N297A, 원), 뿐만 아니라 IgG4 음성 대조군 (채워진 삼각형), IgG1 음성 대조군 (비어있는 삼각형), 및 양성 대조군으로서 삼량체성 인간 GITR 리간드 ("hGITRL", 정사각형)로 처리하였다. IL-8의 유도를 ELISA에 의해 측정하였다. 도면에 나타난 바와 같이, GITRL은 SEC4 및 SEC9 둘 다에 비해 더 양호한 EC_{50} (삽도) 및 최대 유도를 가졌다. **도 11b 내지 11i**는 각각 SEC4 및 SEC9과의 ABP 1 내지 8의 비교를 나타낸다. TM ABP는 원으로, SEC4는 정사각형으로 및 SEC9는 삼각형으로 지시된다. IL-8 생산은 pg/mL로 나타내어진다.

도 12는 TM-포맷 ABP1 단독 또는 펨브롤리주맙과의 조합으로의 처리 후의 자극된 단리된 인간 NSCLC 선암종 세포에서의 시토카인 생산을 나타내는 2개의 그래프이다. 세포는 비자극된 대조군이거나, 1 μg/mL αCD3 (가용성) +2 μg/mL αCD28 (가용성) + IL-2 (50 ng/mL)로 자극되었고; 세포는 면역요법 처리를 받지 않았거나 (검사점 단백질 수준의 평가를 위해), 펨브롤리주맙 (10 μg/mL), TM 포맷 ABP 대조군 (2 μg/mL), ABP1 (2 μg/mL), 또는 ABP1 + 펨브롤리주맙을 받았다. 세포를 48시간 동안 인큐베이션한 후, 상청액을 수집하고, 세포를 검사점 발현을 위해 염색하였다. 일부 샘플에서, 브레펠딘 A (시토카인 분비의 억제제)를 세포내 시토카인 염색에 의한 시토카인의 검출을 위해 자극의 마지막 5시간까지 첨가하였다. TNF 생산 (도 12a) 및 IFNγ 생산 (도 12b)이 나타내어진다.

도 13은 항체 결합 후의 GITR 클러스터링 및 내재화를 나타내는 일련의 그래프이다. GITR 내재화를 공여자 1 (도 13a 내지 b, 13f 내지 g) 또는 공여자 2 (도 13c 내지 d, 13h 내지 i) 중 어느 하나로부터의 CD4+ 세포 (도 13a 내지 e) 및 CD8+ 세포 (도 13f 내지 j)에서 측정하였다. 세포를 ABP1 TM 포맷 항체 또는 ABP35 표준 2가 항체 중 어느 하나로 처리하였다. 관찰될 수 있는 바와 같이, ABP1 또는 ABP35 중 어느 하나로의 인큐베이션은 ABP1다이라이트 (Dylight)650으로의 후속 염색을 억제하였지만 (도 13a, 13c, 13f, 13h), 단지 ABP1로의 염색은 비-경쟁적 클론 108-17로의 염색에 의해 측정된 바와 같이 GITR 내재화를 유도한다 (도 13b, 13d, 13g, 13i). 둘 다의 공여자로부터의 세포에 대한 ABP1의 EC50의 측정을 도 13e (CD4+ 세포) 및 도 13j (CD8+ 세포)에 나타낸다.

도 14는 항-GITR IgG4 TM 포맷 항체 ABP1, 그의 IgG1 포맷 대응물 ABP35, 및 IgG4 TM 포맷 및 IgG1 이소형 대조군으로의 처리 후의 2명의 건강한 인간 공여자 (공여자 1 및 공여자 2, 각각 도 14a 및 14b)로부터의 활성화된 T-모세포로부터의 시토카인 (IL-2)의 생산을 나타낸다. 활성화된 CD4+/CD8+ T 세포를 배지 단독, 재조합 GITR-리간드, ABP1, hIgG4 TM 포맷 이소형 대조군, ABP35, 또는 hIgG1 표준 포맷 이소형 대조군으로 각각 9가지 용량으로 처리하였다: 10 μg/mL, 2 μg/mL, 0.4 μg/mL, 80 ng/mL, 16 ng/mL, 3.2 ng/mL, 0.64 ng/mL, 0.13 ng/mL, 및 0.026 ng/mL. 세포를 1 μg/ml 항-CD3 항체 및 2 μg/ml 항-CD28 항체를 첨가함으로써 자극하였다. 도 14c는 각각의 공여자에서의 EC_{50} 측정의 계산을 갖는 도 14a 및 14b에서와 같은 ABP1에 대한 동일한 데이터를 나타낸다.

도 15는 항-GITR IgG4 TM 포맷 항체 ABP1, IgG4 TM 포맷 대조군 ("IsoTM"), SEC4, SEC9, 재조합 hGITRL 및 IgG1 및 IgG4 이소형 대조군으로의 처리 후의 2명의 건강한 인간 공여자 (공여자 1 및 공여자 2, 각각 도 15a 및 15b)로부터의 활성화된 T 모세포로부터의 시토카인 (IL-2)의 생산을 나타낸다. 활성화된 CD4+/CD8+ T 세포를 배지 단독, 재조합 GITR-리간드, ABP1, hIgG4 TM 포맷 이소형 대조군, SEC4, SEC9, IgG1 표준 포맷 이소형

대조군, 또는 hIgG1 표준 포맷 이소형 대조군으로 각각 9가지 용량으로 처리하였다: 10 μg/mL, 2 μg/mL, 0.4 μg/mL, 80 ng/mL, 16 ng/mL, 3.2 ng/mL, 0.64 ng/mL, 0.13 ng/mL, 및 0.026 ng/mL. 세포를 1 μg/ml 항-CD3 항체 및 2 μg/ml 항-CD28 항체를 첨가함으로써 자극하였다. 도 15c (공여자 1) 및 15d (공여자 2)는 각각의 공여자에서의 EC_{50} 측정의 계산을 갖는 도 15a 및 15b에서와 같은 ABP1에 대한 동일한 데이터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] **정의**

[0074] 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 기술분야의 모든 용어, 기호 및 다른 과학 용어는 이 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부의 경우, 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성을 위해 및/또는 용이한 참조를 위해 본원에서 정의되며, 본원의 이러한 정의의 포함은 반드시 관련 기술분야에서 일반적으로 이해되는 것에 비해 차이를 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에 기재되거나 언급된 기법 및 절차는 일반적으로 널리 이해되며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의한 통상적인 방법론, 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4th ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]에 기재된 폭넓게 이용되는 분자 클로닝 방법론을 사용하여 통상적으로 채용된다. 적절할 경우, 시판되는 키트 및 시약의 사용을 포함하는 절차는 일반적으로 달리 언급되지 않는다면 제조자-정의된 프로토콜 및 조건에 따라 수행된다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같은 단수 형태는 맥락이 명백하게 달리 지시하지 않는다면 복수 언급대상을 포함한다. 용어 "포함하다", "예컨대" 등은 달리 구체적으로 지시되지 않는다면, 제한 없는 포함을 전하는 것으로 의도된다.

[0076] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "포함하는"은 또한 달리 구체적으로 지시되지 않는다면, 인용된 요소"로 이루어진" 및 "로 본질적으로 이루어진" 실시양태를 구체적으로 포함한다. 예를 들어, "디아바디를 포함하는" 다중특이적 ABP는 "디아바디로 이루어진" 다중특이적 ABP 및 "디아바디로 본질적으로 이루어진" 다중특이적 ABP를 포함한다.

[0077] 용어 "약"은 지시된 값 및 그 값 초과 및 미만의 범위를 지시하며 포괄한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약"은 지정된 값 ± 10%, ± 5%, 또는 ± 1%를 지시한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약"은 지정된 값 ± 그 값의 한 표준 편차를 지시한다.

[0078] 용어 "GITR", "GITR 단백질", 및 "GITR 항원"은 인간 GITR, 또는 세포에 의해 천연적으로 발현되는, 또는 *gitr* 유전자로 형질감염된 세포에 의해 발현되는 인간 GITR의 임의의 변이체 (예를 들어, 스플라이스 변이체 및 대립유전자 변이체), 이소형, 및 종 동족체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 영장류 (예를 들어, 원숭이 또는 인간), 설치류 (예를 들어, 마우스 또는 래트), 개, 낙타, 고양이, 소, 염소, 말, 또는 양에 의해 천연적으로 발현되는 GITR 단백질이다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 인간 GITR (hGITR; 서열식별번호: 1)이다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 인간 GITR T43R 변이체 (hGITR-T43R; 서열식별번호: 2)이다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 서열식별번호: 1 내지 2의 위치 26 내지 162에 위치한 hGITR의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 시노몰거스 원숭이 GITR (cGITR; 서열식별번호: 3)이다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 서열식별번호: 3의 위치 20 내지 156에 위치한 cGITR의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 뮤린 GITR (mGITR; 서열식별번호: 4)이다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 서열식별번호: 4의 위치 20 내지 153에 위치한 mGITR의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 전장 또는 비프로세싱된 GITR 단백질이다. 일부 측면에서, GITR 단백질은 번역후 변형에 의해 생성된 말단절단된 또는 프로세싱된 GITR 단백질이다. GITR은 또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 18 (TNFRSF18); AITR, 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질; 활성화-유도가능한 TNFR 패밀리 수용체; TNF 수용체 슈퍼패밀리 활성화-유도가능한 단백질; CD357; 및 GITR-D를 비롯한 다양한 동의어에 의해 공지되어 있다.

[0079] 용어 "이뮤노글로불린"은 일반적으로 2쌍의 폴리펩티드 쇄를 포함하는 구조적으로 관련된 단백질의 부류를 지칭한다: 한 쌍의 경 (L) 쇄 및 한 쌍의 중 (H) 쇄. "무손상 이뮤노글로불린"에서, 이들 쇄의 모든 4개는 디술피드 결합에 의해 상호연결된다. 이뮤노글로불린의 구조는 널리 특징화되었다. 예를 들어, 문헌 [Paul, *Fundamental Immunology* 7th ed., Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA]을 참조한다. 간략하게, 각각의 중쇄는 전형적으로 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 중쇄 불변 영역 (C_H)을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 C_{H1}, C_{H2}, 및 C_{H3}으로 약칭되는 3개의 도메인을 포함한다. 각각의 경쇄는 전형적으로 경쇄 가

변 영역 (V_L) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 C_L로 약칭되는 1개의 도메인을 포함한다.

[0080] 용어 "항원-결합 단백질" (ABP)은 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 1개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 단백질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항원-결합 도메인은 천연 발생 항체의 그것과 유사한 특이성 및 친화도로 항원 또는 에피토프에 결합한다. 일부 실시양태에서, ABP는 항체를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, ABP는 항체 단편을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, ABP는 대체 스캐폴드를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. "GITR ABP", "항-GITR ABP", 또는 "GITR-특이적 ABP"는 항원 GITR에 특이적으로 결합하는 본원에서 제공된 바와 같은 ABP이다. 일부 실시양태에서, ABP는 GITR의 세포외 도메인에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 GITR ABP는 상이한 종으로부터의 GITR 단백질 사이에 또는 중에서 보존된 GITR의 에피토프에 결합한다.

[0081] 용어 "항체"는 본원에서 그의 가장 넓은 의미로 사용되며, 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 1개 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 특정 유형의 이뮤노글로불린 분자를 포함한다. 항체는 구체적으로 무손상 항체 (예를 들어, 무손상 이뮤노글로불린), 항체 단편, 및 다중-특이적 항체를 포함한다. 항원-결합 도메인의 한 예는 V_H -V_L 이량체에 의해 형성된 항원-결합 도메인이다. 항체는 ABP의 한 유형이다.

[0082] 용어 "대체 스캐폴드"는 1개 이상의 영역이 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 1개 이상의 항원-결합 도메인을 생성하도록 다양화될 수 있는 분자를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항원-결합 도메인은 천연 발생 항체의 그것과 유사한 특이성 및 친화도로 항원 또는 에피토프에 결합한다. 예시적인 대체 스캐폴드로는 피브로넥틴 (예를 들어, 아드넥틴 (Adnectin)™), β-샌드위치 (예를 들어, iMab), 리포칼린 (예를 들어, 안티칼린 (Anticalin)®), EETI-II/AGRP, BPTI/LACI-D1/ITI-D2 (예를 들어, 쿠니츠 (Kunitz) 도메인), 티오레독신 펩티드 압타머, 단백질 A (예를 들어, 아피바디 (Affibody)®), 안키린 반복부 (예를 들어, DARPin), 감마-B-크리스탈린/유비퀴틴 (예를 들어, 아필린 (Affilin)), $CTLD_3$ (예를 들어, 테트라넥틴 (Tetranectin)), 피노머 (Fynomer), 및 (LDLR-A 모듈) (예를 들어, 아비머 (Avimer))로부터 유래된 것들을 들 수 있다. 대체 스캐폴드에 대한 추가의 정보는 문헌 [Binz et al., *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268]; [Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304]; 및 [Silacci et al., *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398]에서 제공되며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 대체 스캐폴드는 ABP의 한 유형이다.

[0083] 용어 "항원-결합 도메인"은 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있는 ABP의 부분을 의미한다.

[0084] 용어 "전장 항체", "무손상 항체", 및 "전체 항체"는 천연 발생 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 가지며, Fc 영역을 포함하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0085] 용어 "Fc 영역"은 천연 발생 항체에서 Fc 수용체 및 보체계의 특정 단백질과 상호작용하는 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 의미한다. 다양한 이뮤노글로불린의 Fc 영역의 구조, 및 그에 함유된 글리코실화 부위는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Schroeder and Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52]을 참조한다. Fc 영역은 천연 발생 Fc 영역, 또는 본 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같이 변형된 Fc 영역일 수 있다.

[0086] V_H 및 V_L 영역은 초가변성의 영역 ("초가변 영역 (HVR)"; 또한 보다 보존된 영역 사이에 배치된 "상보성 결정 영역" (CDR)으로 지칭됨)으로 더 세분될 수 있다. 보다 보존된 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 지칭된다. 각각의 V_H 및 V_L은 일반적으로 하기 순서로 (N-말단에서 C-말단으로) 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4. CDR은 항원 결합에 관여하며, 항체의 항원 특이성 및 결합 친화도에 영향을 미친다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* 5th ed. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD]을 참조한다.

[0087] 임의의 척추동물 종으로부터의 경쇄는 그의 불변 도메인의 서열에 기초하여, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 지칭되는 2가지 유형 중 하나로 할당될 수 있다.

[0088] 임의의 척추동물 종으로부터의 중쇄는 5가지 상이한 부류 (또는 이소형) 중 하나로 할당될 수 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM. 이들 부류는 또한 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ로 지정된다. IgG 및 IgA 부류는 서열 및

기능의 차이에 기초하여 하위부류로 더 나누어진다. 인간은 하기 하위부류를 발현한다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2.

[0089] CDR의 아미노산 서열 경계는 각각 그 전문이 참조로 포함되는 카바트 등, 상기 문헌 ("카바트" 넘버링 방식); 문헌 [Al-Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927-948] ("코티아" 넘버링 방식); [MacCallum et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732-745] ("콘택트 (Contact)" 넘버링 방식); 문헌 [Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55-77] ("IMGT" 넘버링 방식); 및 문헌 [Honegge and Plueckthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657-70] ("AHo" 넘버링 방식)에 의해 기재된 것들을 비롯한, 다수의 공지된 넘버링 방식 중 임의의 것을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0090] 표 1은 카바트 및 코티아 방식에 의해 확인된 바와 같은 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3의 위치를 제공한다. CDR-H1에 대해, 잔기 넘버링은 카바트 및 코티아 넘버링 방식 둘 다를 사용하여 제공된다.

[0091] 달리 특정되지 않는다면, 본원에서 특정 CDR의 확인에 사용된 넘버링 방식은 카바트/코티아 넘버링 방식이다. 이들 2가지 넘버링 방식에 의해 포괄되는 잔기가 나뉘는 경우 (예를 들어, CDR-H1 및/또는 CDR-H2), 넘버링 방식은 카바트 또는 코티아 중 어느 하나로서 특정된다. 편의성을 위해, CDR-H3은 때때로 본원에서 카바트 또는 코티아 중 어느 하나로서 지칭된다. 그러나, 이는 이들이 존재하지 않는 경우 서열의 차이를 암시하는 것으로 의도되지 않으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 서열을 조사함으로써 서열이 동일한지 상이한지 여부를 용이하게 확인할 수 있다.

[0092] CDR은 예를 들어, 항체 넘버링 소프트웨어, 예컨대 www.bioinf.org.uk/abs/abnum/에서 이용가능하고, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Abhinandan and Martin, *Immunology*, 2008, 45:3832-3839]에 기재된 앱넘 (Abnum)을 사용하여 할당될 수 있다.

[0093] <표 1>

[0094] 카바트 및 코티아 넘버링 방식에 따른 CDR에서의 잔기.

[0095]

CDR	카바트	코티아
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
H1 (카바트 넘버링)	H31-H35B	H26-H32 또는 H34*
H1 (코티아 넘버링)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102

[0096] * CDR-H1의 C-말단은, 카바트 넘버링 관례를 사용하여 넘버링되는 경우, CDR의 길이에 따라 H32 내지 H34로 다양하다.

[0097] "EU 넘버링 방식"은 일반적으로 항체 중쇄 불변 영역에서의 잔기를 지칭하는 경우 사용된다 (예를 들어, 카바트 등, 상기 문헌에 보고된 바와 같음). 달리 언급되지 않는다면, EU 넘버링 방식은 본원에 기재된 항체 중쇄 불변 영역에서의 잔기를 지칭하는 데 사용된다.

[0098] "항체 단편" 또는 "항원-결합 단편"은 무손상 항체의 부분, 예컨대 무손상 항체의 항원-결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편으로는 예를 들어, Fv 단편, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, Fab' 단편, scFv (sFv) 단편, 및 scFv-Fc 단편을 들 수 있다.

[0099] "Fv" 단편은 1개의 중쇄 가변 도메인 및 1개의 경쇄 가변 도메인의 비-공유적으로-연결된 이량체를 포함한다.

[0100] "Fab" 단편은 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 외에도, 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (C_{H1})을 포함한다. Fab 단편은 예를 들어, 재조합 방법에 의해 또는 전장 항체의 파파인 소화에 의해 생성될 수 있다.

[0101] "F(ab')$_2$" 단편은 힌지 영역 부근에 디술피드 결합에 의해 연결된 2개의 Fab' 단편을 함유한다. F(ab')$_2$ 단편은 예를 들어, 재조합 방법에 의해 또는 무손상 항체의 펩신 소화에 의해 생성될 수 있다. F(ab') 단편은 예를 들어, β-머캅토에탄올로의 처리에 의해 해리될 수 있다.

[0102] "단일-쇄 Fv" 또는 "sFv" 또는 "scFv" 항체 단편은 단일 폴리펩티드 쇄에 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 포함한다. V_H 및 V_L은 일반적으로 펩티드 링커에 의해 연결된다. 문헌 [Plueckthun A. (1994)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 링커는 $(GGGGS)_n$ (서열식별번호: 5)이다. 다른 실시양태에서, 링커는 GGGGSGGGGSGGGGS (서열식별번호: 6)이다. 일부 실시양태에서, n = 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Antibodies from *Escherichia coli*. In Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* vol. 113 (pp. 269-315). Springer-Verlag, New York]을 참조한다.

[0103] "scFv-Fc" 단편은 Fc 도메인에 부착된 scFv를 포함한다. 예를 들어, Fc 도메인은 scFv의 C-말단에 부착될 수 있다. Fc 도메인은 scFv에서의 가변 도메인의 배향 (즉, V_H -V_L 또는 V_L -V_H)에 따라 V_H 또는 V_L을 따를 수 있다. 관련 기술분야에 공지되거나 본원에 기재된 임의의 적합한 Fc 도메인이 사용될 수 있다. 일부의 경우, Fc 도메인은 IgG4 Fc 도메인을 포함한다.

[0104] 용어 "단일 도메인 항체"는 항체의 하나의 가변 도메인이 다른 가변 도메인의 존재 없이 항원에 특이적으로 결합하는 분자를 지칭한다. 단일 도메인 항체, 및 그의 단편은 문헌 [Arabi Ghahroudi et al., *FEBS Letters*, 1998, 414:521-526] 및 [Muyldermans et al., *Trends in Biochem. Sci.*, 2001, 26:230-245]에 기재되어 있으며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0105] "다중특이적 ABP"는 집합적으로 2개 이상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 상이한 항원-결합 도메인을 포함하는 ABP이다. 2개 이상의 상이한 에피토프는 동일한 항원 (예를 들어, 세포에 의해 발현되는 단일 GITR 분자) 또는 상이한 항원 (예를 들어, 동일한 세포에 의해 발현되는 상이한 GITR 분자) 상의 에피토프일 수 있다. 일부 측면에서, 다중-특이적 ABP는 2개의 상이한 에피토프에 결합한다 (즉, "이중특이적 ABP"). 일부 측면에서, 다중-특이적 ABP는 3개의 상이한 에피토프에 결합한다 (즉, "삼중특이적 ABP"). 일부 측면에서, 다중-특이적 ABP는 4개의 상이한 에피토프에 결합한다 (즉, "사중특이적 ABP"). 일부 측면에서, 다중-특이적 ABP는 6개의 상이한 에피토프에 결합한다 (즉, "오중특이적 ABP"). 일부 측면에서, 다중-특이적 ABP는 6, 7, 8개 이상의 상이한 에피토프에 결합한다. 각각의 결합 특이성은 임의의 적합한 결합가로 존재할 수 있다. 다중특이적 ABP의 예는 본 개시내용의 다른 곳에서 제공된다.

[0106] "단일특이적 ABP"는 단일 에피토프에 특이적으로 결합하는 결합 부위를 포함하는 ABP이다. 단일특이적 ABP의 예는 2가이면서 각각의 항원-결합 도메인에서의 동일한 에피토프를 인식하는 천연 발생 IgG 분자이다. 결합 특이성은 임의의 적합한 결합가로 존재할 수 있다.

[0107] 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터의 항체를 지칭한다. 실질적으로 동종 항체의 집단은 모노클로날 항체의 생산 동안 정상적으로 발생할 수 있는 변이체를 제외하고는, 실질적으로 유사하고, 동일한 에피토프(들)에 결합하는 항체를 포함한다. 이러한 변이체는 일반적으로 단지 소량으로 존재한다. 모노클로날 항체는 전형적으로 복수의 항체로부터의 단일 항체의 선별을 포함하는 공정에 의해 얻어진다. 예를 들어, 선별 공정은 복수의 클론, 예컨대 하이브리도마 클론, 파지 클론, 효모 클론, 박테리아 클론, 또는 다른 재조합 DNA 클론의 풀로부터의 고유한 클론의 선별일 수 있다. 선별된 항체는 예를 들어, 표적에 대한 친화도를 개선시키도록 ("친화도 성숙"), 항체를 인간화하도록, 세포 배양에서의 그의 생산을 개선시키도록, 및/또는 대상체에서의 그의 면역원성을 감소시키도록 추가로 변경될 수 있다.

[0108] 용어 "키메라 항체"는 중쇄 및/또는 경쇄의 부분이 특정 공급원 또는 종으로부터 유래된 반면, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0109] 비-인간 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 항체로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 인간화 항체는 일반적으로 1개 이상의 CDR로부터의 잔기가 비-인간 항체 (공여자 항체)의 1개 이상의 CDR로부터의 잔기에 의해 대체된 인간 항체 (수용자 항체)이다. 공여자 항체는 바람직한 특이성, 친화도, 또는 생물학적 효과를 갖는 임의의 적합한 비-인간 항체, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 닭, 또는 비-인간 영장류 항체일 수 있다. 일부 예에서, 수용자 항체의 선택된 프레임워크 영역 잔기는 공여자 항체로부터의 상응하는 프레임워크 영역 잔기에 의해 대체된다. 인간화 항체는 또한 수용자 항체 또는 공여자 항체 중 어느 하나에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 기능을 추가로 개량하도록 이루어질 수 있다. 추가의 상세사항에 대해서

는, 문헌 [Jones et al., *Nature*, 1986, 321:522-525]; [Riechmann et al., *Nature*, 1988, 332:323-329]; 및 [Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593-596]을 참조하며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0110] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산된 항체의 그것에 상응하는 아미노산 서열을 소유하거나, 인간 항체 레퍼토리 또는 인간 항체-코딩 서열을 이용하는 비-인간 공급원으로부터 유래된 (예를 들어, 인간 공급원으로부터 얻어지거나, 데 노보 설계된) 것이다. 인간 항체는 구체적으로 인간화 항체를 배제한다.

[0111] "단리된 ABP" 또는 "단리된 핵산"은 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리되고/거나 회수된 ABP 또는 핵산이다. 천연 환경의 성분은 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단리된 ABP는 예를 들어 스피닝 컵 서열분석기의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 얻는 데 충분한 정도로 정제된다. 일부 실시양태에서, 단리된 ABP는 쿠마시 (Coomassie)® 블루 또는 은 염색에 의한 검출로, 환원 또는 비환원 조건 하에서 겔 전기영동 (예를 들어, SDS-PAGE)에 의해 균질성까지 정제된다. 단리된 ABP는 ABP의 천연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에, 재조합 세포 내의 계내의 ABP를 포함한다. 일부 측면에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 80 중량%, 85 중량%, 90 중량%, 95 중량%, 또는 99 중량%까지 정제된다. 일부 실시양태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 80 부피%, 85 부피%, 90 부피%, 95 부피%, 또는 99 부피%까지 정제된다. 일부 실시양태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 85 중량%, 90 중량%, 95 중량%, 98 중량%, 99 중량% 내지 100 중량% ABP 또는 핵산을 포함하는 용액으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 단리된 ABP 또는 단리된 핵산은 적어도 85 부피%, 90 부피%, 95 부피%, 98 부피%, 99 부피% 내지 100 부피% ABP 또는 핵산을 포함하는 용액으로서 제공된다.

[0112] "친화도"는 분자의 단일 결합 부위 (예를 들어, ABP) 및 그의 결합 상대 (예를 들어, 항원 또는 에피토프) 사이의 비-공유 상호작용의 총 합의 강도를 지칭한다. 달리 지시되지 않는다면, 본원에 사용된 바와 같은 "친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예를 들어, ABP 및 항원 또는 에피토프) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 상대 Y에 대한 친화도는 해리 평형 상수 (K_D)에 의해 나타내어질 수 있다. 해리 평형 상수에 기여하는 동역학 성분은 하기에 보다 상세하게 기재된다. 친화도는 본원에 기재된 것들을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 통상적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 친화도는 예를 들어, 표면 플라스몬 공명 (SPR) 기술 (예를 들어, 비아코어 (BIACORE)®) 또는 생물층 간섭측정 (예를 들어, 포르테바이오 (FORTEBIO)®)을 사용하여 측정될 수 있다.

[0113] 표적 분자에의 ABP의 결합에 관하여, 용어 특정 항원 (예를 들어, 폴리펩티드 표적) 또는 특정 항원 상의 에피토프에 "결합하다", "특이적 결합", "특이적으로 결합하다", "특이적인", "선택적으로 결합하다", 및 "선택적인"은 비-특이적 또는 비-선택적 상호작용과는 (예를 들어, 비-표적 분자와는) 측정가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은 예를 들어, 표적 분자에의 결합을 측정하고, 이를 비-표적 분자에의 결합과 비교함으로써 측정될 수 있다. 특이적 결합은 또한 표적 분자 상에 인식된 에피토프를 모방하는 대조군 분자와의 경쟁에 의해 측정될 수 있다. 그 경우, 특이적 결합은 표적 분자에의 ABP의 결합이 대조군 분자에 의해 경쟁적으로 억제되는 경우 지시된다. 일부 측면에서, 비-표적 분자에 대한 GITR ABP의 친화도는 GITR에 대한 친화도의 약 50% 미만이다. 일부 측면에서, 비-표적 분자에 대한 GITR ABP의 친화도는 GITR에 대한 친화도의 약 40% 미만이다. 일부 측면에서, 비-표적 분자에 대한 GITR ABP의 친화도는 GITR에 대한 친화도의 약 30% 미만이다. 일부 측면에서, 비-표적 분자에 대한 GITR ABP의 친화도는 GITR에 대한 친화도의 약 20% 미만이다. 일부 측면에서, 비-표적 분자에 대한 GITR ABP의 친화도는 GITR에 대한 친화도의 약 10% 미만이다. 일부 측면에서, 비-표적 분자에 대한 GITR ABP의 친화도는 GITR에 대한 친화도의 약 1% 미만이다. 일부 측면에서, 비-표적 분자에 대한 GITR ABP의 친화도는 GITR에 대한 친화도의 약 0.1% 미만이다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "k_d" (sec^{-1})는 특정 ABP-항원 상호작용의 해리 속도 상수를 지칭한다. 이 값은 또한 k_{off} 값으로 지칭된다.

[0115] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "k_a" ($M^{-1} \times sec^{-1}$)는 특정 ABP-항원 상호작용의 회합 속도 상수를 지칭한다. 이 값은 또한 k_{on} 값으로 지칭된다.

[0116] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "K_D" (M)는 특정 ABP-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다. $K_D = k_d/k_a$.

[0117] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "K_A" (M^{-1})는 특정 ABP-항원 상호작용의 회합 평형 상수를 지칭한다. $K_A = k_a/k_d$.

[0118] "친화도 성숙된" ABP는 변경(들)을 소유하지 않는 모 ABP에 비해 그의 항원에 대한 ABP의 친화도의 개선을 초래하는 1개 이상의 변경 (예를 들어, 1개 이상의 CDR 또는 FR에서)을 갖는 것이다. 한 실시양태에서, 친화도 성숙된 ABP는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 피코몰 친화도를 갖는다. 친화도 성숙된 ABP는 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 막스 (Marks) 등 (*Bio/Technology*, 1992, 10:779-783, 그 전문이 참조로 포함됨)은 V_H 및 V_L 도메인 셔플링에 의한 친화도 성숙을 기재한다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은 예를 들어, 문헌 [Barbas et al. (*Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, 91:3809-3813)]; [Schier et al., *Gene*, 1995, 169:147-155]; [Yelton et al., *J. Immunol.*, 1995, 155:1994-2004]; [Jackson et al., *J. Immunol.*, 1995, 154:3310-33199]; 및 [Hawkins et al., *J. Mol. Biol.*, 1992, 226:889-896]에 의해 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0119] "면역접합체"는 1개 이상의 이종 분자(들)에 접합된 ABP이다.

[0120] "이펙터 기능"은 활성이 항체 이소형에 따라 다양할 수 있는, 항체의 Fc 영역에 의해 매개되는 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 이펙터 기능의 예로는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 활성화시키는 C1q 결합, 항체-의존적 세포성 세포독성 (ADCC), 및 항체 의존적 세포성 포식작용 (ADCP)을 활성화시키는 Fc 수용체 결합을 들 수 있다.

[0121] 2개 이상의 ABP의 맥락에서 본원에 사용되는 경우, 용어 "과 경쟁하다" 또는 "과 교차-경쟁하다"는 2개 이상의 ABP가 항원 (예를 들어, GITR)에의 결합에 대해 경쟁하는 것을 지시한다. 한 예시적인 검정에서, GITR을 표면 상에 코팅하고, 제1 GITR ABP와 접촉시키고, 그 후, 제2 GITR ABP를 첨가한다. 또다른 예시적인 검정에서, 제1 GITR ABP를 표면 상에 코팅하고, GITR과 접촉시킨 후, 제2 GITR ABP를 첨가한다. 제1 GITR ABP의 존재가 제2 GITR ABP의 결합을 감소시키는 경우, 모든 검정에서, ABP는 경쟁한다. 용어 "과 경쟁하다"는 또한 한 ABP가 또다른 ABP의 결합을 감소시키지만, ABP가 역순으로 첨가되는 경우 경쟁이 관찰되지 않는 ABP의 조합을 포함한다. 그러나, 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 ABP는 그들이 첨가되는 순서와 무관하게 서로의 결합을 억제한다. 일부 실시양태에서, 한 ABP는 그의 항원에의 또다른 ABP의 결합을 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 감소시킨다.

[0122] 용어 "에피토프"는 ABP에 특이적으로 결합하는 항원의 부분을 의미한다. 에피토프는 빈번히 표면-접근가능한 아미노산 잔기 및/또는 당 측쇄로 이루어지며, 특이적 3차원 구조적 특징, 뿐만 아니라 특이적 전하 특징을 가질 수 있다. 형태적 및 비-형태적 에피토프는 후자는 그렇지 않지만 전자에의 결합은 변성 용매의 존재 하에서 소실될 수 있다는 점에서 구별된다. 에피토프는 결합에 직접적으로 관여하는 아미노산 잔기, 및 결합에 직접적으로 관여하지 않는 다른 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. ABP가 결합하는 에피토프는 에피토프 결정을 위한 공지된 기법, 예컨대, 예를 들어, 상이한 점-돌연변이를 갖는 GITR 변이체에의, 또는 키메라 GITR 변이체에의 ABP 결합에 대한 시험을 사용하여 결정될 수 있다.

[0123] 폴리펩티드 서열 및 참조 서열 사이의 퍼센트 "동일성"은 서열을 정렬하고, 필요할 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후, 참조 서열에서의 아미노산 잔기와 동일한 폴리펩티드 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 측정하는 목적을 위한 정렬은 관련 기술분야의 기술 내에 있는 다양한 방법으로, 예를 들어, 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW, CLUSTAL OMEGA, 또는 MUSCLE 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리듬을 비롯한, 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0124] "보존적 치환" 또는 "보존적 아미노산 치환"은 화학적으로 또는 기능적으로 유사한 아미노산으로의 아미노산의 치환을 지칭한다. 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예로서, 표 2 내지 4에서 제공된 아미노산의 군은 일부 실시양태에서, 서로에 대해 보존적 치환으로 간주된다.

[0125] <표 2>

[0126] 특정 실시양태에서, 서로에 대해 보존적 치환으로 간주되는 아미노산의 선택된 군.

산성 잔기	D 및 E
염기성 잔기	K, R, 및 H
친수성 비하전된 잔기	S, T, N, 및 Q
지방족 비하전된 잔기	G, A, V, L, 및 I
비-극성 비하전된 잔기	C, M, 및 P
방향족 잔기	F, Y, 및 W

[0127]

[0128] <표 3>

[0129] 특정 실시양태에서, 서로에 대해 보존적 치환으로 간주되는 아미노산의 추가의 선택된 군.

군 1	A, S, 및 T
군 2	D 및 E
군 3	N 및 Q
군 4	R 및 K
군 5	I, L, 및 M
군 6	F, Y, 및 W

[0130]

[0131] <표 4>

[0132] 특정 실시양태에서, 서로에 대해 보존적 치환으로 간주되는 아미노산의 추가의 선택된 군.

군 A	A 및 G
군 B	D 및 E
군 C	N 및 Q
군 D	R, K, 및 H
군 E	I, L, M, V
군 F	F, Y, 및 W
군 G	S 및 T
군 H	C 및 M

[0133]

[0134] 추가의 보존적 치환은 예를 들어, 문헌 [Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* 2nd ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY]에서 발견될 수 있다. 모 ABP에서 아미노산 잔기의 1개 이상의 보존적 치환을 생성함으로써 생성된 ABP는 "보존적으로 변형된 변이체"로 지칭된다.

[0135] 용어 "아미노산"은 20개의 통상적인 천연 발생 아미노산을 지칭한다. 천연 발생 아미노산은 알라닌 (Ala; A), 아르기닌 (Arg; R), 아스파라긴 (Asn; N), 아스파르트산 (Asp; D), 시스테인 (Cys; C); 글루탐산 (Glu; E), 글루타민 (Gln; Q), 글리신 (Gly; G); 히스티딘 (His; H), 이소류신 (Ile; I), 류신 (Leu; L), 리신 (Lys; K), 메티오닌 (Met; M), 페닐알라닌 (Phe; F), 프롤린 (Pro; P), 세린 (Ser; S), 트레오닌 (Thr; T), 트립토판 (Trp; W), 티로신 (Tyr; Y), 및 발린 (Val; V)을 포함한다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "벡터"는 그것이 연결되는 또다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자기-복제 핵산 구조로서의 벡터 뿐만 아니라 그것이 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 혼입된 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 그들이 작동적으로 연결되는 핵산의 발현을 지정할 수 있다. 이러한 벡터는 본

원에서 "발현 벡터"로 지칭된다.

[0137] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주", 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환가능하게 사용되며, 이러한 세포의 자손을 비롯한, 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" (또는 "형질전환된 세포") 및 "형질감염체" (또는 "형질감염된 세포")를 포함하며, 이들은 각각 1차 형질전환된 또는 형질감염된 세포 및 그로부터 유래된 자손을 포함한다. 이러한 자손은 모 세포와 핵산 함량에 있어서 완전히 동일하지 않을 수 있으며, 돌연변이를 함유할 수 있다.

[0138] 용어 "치료하는" (및 그의 변형어, 예컨대 "치료하다" 또는 "치료")은 이를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 상태의 자연적 과정을 변경시키려는 의도에서의 임상적 개입을 지칭한다. 치료는 예방을 위해 및 임상적 병리학의 과정 동안 둘 다 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발의 예방, 증상의 경감, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적 병리학적 결과의 감소, 전이의 예방, 질환 진행의 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 호전, 및 완화 또는 개선된 예후를 포함한다.

[0139] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은 대상체에게 투여되는 경우 질환 또는 상태를 치료하는 데 유효한 본원에서 제공된 ABP 또는 제약 조성물의 양을 지칭한다.

[0140] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체"는 포유동물 대상체를 의미한다. 예시적인 대상체로는 인간, 원숭이, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소, 말, 낙타, 염소, 토끼, 및 양을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 본원에서 제공된 ABP로 치료될 수 있는 질환 또는 상태를 갖는다. 일부 측면에서, 질환 또는 상태는 암이다.

[0141] 용어 "패키지 삽입물"은 이러한 치료 또는 진단 생성물의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 조합 요법, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 치료 또는 진단 생성물의 상업적 패키지 (예를 들어, 키트)에 통상적으로 포함되는 지침서를 지칭하기 위해 사용된다.

[0142] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제하거나 방지하고/거나, 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다.

[0143] "화학치료제"는 암의 치료에 유용한 화학 화합물을 지칭한다. 화학치료제는 암의 성장을 촉진시킬 수 있는 호르몬의 효과를 조절하거나, 감소시키거나, 차단하거나, 억제하도록 작용하는 "항-호르몬제" 또는 "내분비 치료제"를 포함한다.

[0144] 용어 "세포정지제"는 세포의 성장을 시험관내에서 또는 생체내에서 정지시키는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 세포정지제는 S기의 세포의 백분율을 감소시키는 작용제이다. 일부 실시양태에서, 세포정지제는 S기에서의 세포의 백분율을 적어도 약 20%, 적어도 약 40%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 80% 감소시킨다.

[0145] 용어 "종양"은 악성이든 양성이든 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에서 지칭되는 바와 같이 상호 배타적이지 않다. 용어 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 일부 정도의 비정상적 세포 증식과 연관된 장애를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 세포 증식성 장애는 암이다.

[0146] 용어 "제약 조성물"은 그에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성을 대상체를 치료하는 데 유효하도록 허용하도록 하는 형태이며, 대상체에 비허용가능하게 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0147] 용어 "조정하다" 및 "조정"은 인용된 변수를 감소시키거나 억제하거나, 대안적으로 활성화시키거나 증가시키는 것을 지칭한다.

[0148] 용어 "증가시키다" 및 "활성화시키다"는 인용된 변수, 예컨대 GITR 신호전달 활성의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배 이상의 증가를 지칭한다.

[0149] 용어 "감소시키다" 및 "억제하다"는 인용된 변수, 예컨대 (a) 다수의 조절성 T 세포 및/또는 (b) 질환 또는 상태의 증상, 예컨대 전이의 존재 또는 크기 또는 1차 종양의 크기의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배 이상의 감소를 지칭한다.

[0150] 용어 "효능작용하다"는 수용체의 활성화와 연관된 생물학적 반응을 유도하는 수용체 신호전달의 활성화를 지칭한다. "효능제"는 수용체에 결합하고 이에 대해 효능작용하는 실체, 예컨대 본원에서 제공된 ABP이다.

[0151] 용어 "길항작용하다"는 수용체의 활성화와 연관된 생물학적 반응을 억제하는 수용체 신호전달의 억제를 지칭한다. "길항제"는 수용체에 결합하고 이를 길항작용하는 실체, 예컨대 ABP이다.

[0152] 용어 "다량체화하다"는 실체를 어셈블리하여 비-공유 또는 공유 상호작용에 의해 함께 유지된 초-실체 구조를 형성함으로써 실체의 "다량체"를 형성하는 작용을 지칭한다. 다량체는 동일한 실체의 다중 단위로부터 형성된 어셈블리인 "동종-다량체", 또는 제1 실체의 적어도 1개의 단위 및 제2 실체의 적어도 1개의 단위를 포함하는 어셈블리인 "이종-다량체"를 포함한다. GITR을 지칭하기 위해 본원에서 사용되는 경우, 용어 다량체화하다는 예를 들어, 본원에서 제공된 ABP의 결합에 의해 또는 GITRL에 의해 유도된 세포의 표면 상에 발현된 다중 GITR 분자의 어셈블리를 지칭한다. 이러한 다량체화는 GITR 신호전달의 활성화와 연관된다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Nocentini et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099]을 참조한다.

[0153] 용어 "이펙터 T 세포"는 T 헬퍼 (즉, CD4+) 세포 및 세포독성 (즉, CD8+) T 세포를 포함한다. CD4+ 이펙터 T 세포는 B 세포의 형질 세포 및 기억 B 세포로의 성숙, 및 세포독성 T 세포 및 대식세포의 활성화를 비롯한 몇몇 면역학적 프로세스의 발달에 기여한다. CD8+ 이펙터 T 세포는 바이러스-감염된 세포 및 종양 세포를 파괴한다. 이펙터 T 세포에 대한 추가의 정보에 대해서는, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Seder and Ahmed, *Nature Immunol.*, 2003, 4:835-842]을 참조한다.

[0154] 용어 "조절성 T 세포"는 예를 들어, 이펙터 T 세포를 억제함으로써 면역학적 내성을 조절하는 세포를 포함한다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 표현형을 갖는다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포는 CD8+CD25+ 표현형을 갖는다. GITR을 발현하는 조절성 T 세포에 대한 추가의 정보에 대해서는, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Nocentini et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099]을 참조한다.

[0155] 용어 "수지상 세포"는 나이브 T 세포를 활성화시키고, B 세포의 성장 및 분화를 자극할 수 있는 전문적인 항원-제시 세포를 지칭한다.

[0156] **GITR 항원-결합 단백질**

[0157] **1.1. GITR 결합 및 표적 세포**

[0158] GITR에 특이적으로 결합하는 ABP가 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, GITR은 hGITR (서열식별번호: 1)이다. 일부 측면에서, GITR은 hGITR-T43R (서열식별번호: 2)이다. 일부 측면에서, GITR은 cGITR (서열식별번호: 3)이다. 일부 실시양태에서, GITR은 mGITR (서열식별번호: 4)이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 hGITR (서열식별번호: 1), hGITR-T43R (서열식별번호: 2), cGITR (서열식별번호: 3), 및 mGITR (서열식별번호: 4)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 hGITR (서열식별번호: 1), hGITR-T43R (서열식별번호: 2), 및 cGITR (서열식별번호: 3)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 hGITR (서열식별번호: 1) 및 hGITR-T43R (서열식별번호: 2)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 mGITR (서열식별번호: 4)에 결합하지 않는다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 GITR의 세포외 도메인에 특이적으로 결합한다.

[0161] GITR은 임의의 적합한 표적 세포의 표면 상에 발현될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 이펙터 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 조절성 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 자연 살해 (NK) 세포이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 자연 살해 T (NKT) 세포이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 수지상 세포이다. 일부 측면에서, 수지상 세포는 형질세포양 수지상 세포이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 측면에서, B 세포는 형질 세포이다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Nocentini et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 165:2089-2099]을 참조한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 GITR 단량체에 특이적으로 결합한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 GITR 다량체에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, 다량체는 2개의 GITR 분자를 포함한다. 일부 측면에서, 다량체는 3개의 GITR 분자를 포함한다. 일부 측면에서, 다량체는 4개의 GITR 분자를 포함한다. 일부 측면에서, 다량체는 5개의 GITR 분자를 포함한다. 일부 측면에서, 다량체는 6개의 GITR 분자를 포함한다. 일부 측면에서, 다량체는 6개 초과의 GITR 분자를 포함한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 이뮤노글로불린 분자를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 측면에서, 이뮤노글로불린 분자는 항체를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질

적으로 이루어진다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 경쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 경쇄는 카파 경쇄이다. 일부 측면에서, 경쇄는 람다 경쇄이다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 중쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgA이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgD이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgE이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgG이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgM이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgG1이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgG2이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgG3이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgG4이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgA1이다. 일부 측면에서, 중쇄는 IgA2이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 항체 단편을 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 측면에서, 항체 단편은 Fv 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 Fab 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 $F(ab')_2$ 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 Fab' 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 scFv (sFv) 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 scFv-Fc 단편이다. 일부 측면에서, 항체 단편은 단일 도메인 항체의 단편이다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 폴리클로날 항체이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 키메라 항체를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 인간화 항체를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 인간 항체를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다.

[0170] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 친화도 성숙된 ABP를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 일부 측면에서, ABP는 본원에서 제공된 ABP로부터 유래된 친화도 성숙된 ABP이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 대체 스캐폴드를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다. 임의의 적합한 대체 스캐폴드가 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP는 아드넥틴™, iMab, 안티칼린®, EETI-II/AGRP, 쿠니츠 도메인, 티오레독신 펩티드 압타머, 아피바디®, DARPin, 아필린, 테트라넥틴, 피노머, 및 아비머로부터 선택되는 대체 스캐폴드를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진다.

[0172] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 GITRL에의 GITR의 결합을 억제한다. 일부 측면에서, ABP는 GITRL에의 GITR의 결합을 적어도 약 50% 억제한다. 일부 측면에서, ABP는 GITRL에의 GITR의 결합을 적어도 약 75% 억제한다. 일부 측면에서, ABP는 GITRL에의 GITR의 결합을 적어도 약 90% 억제한다. 일부 측면에서, ABP는 GITRL에의 GITR의 결합을 적어도 약 95% 억제한다.

[0173] **1.2. 단일특이적 및 다중특이적 GITR 항원-결합 단백질**

[0174] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 단일특이적 ABP이다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 2개 이상의 상이한 GITR 분자 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 2개의 GITR 분자 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 3개의 GITR 분자 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 4개의 GITR 분자 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 5개의 GITR 분자 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 6개의 GITR 분자 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 6개 초과의 GITR 분자 상의 동일한 에피토프에 결합한다.

[0175] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 단일특이적 ABP는 다가이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "다가"는 예를 들어, 2개 초과의 결합 영역을 갖는 (즉, V_H 및 V_L 영역을 포함하는) 항체를 지칭한다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 2가이다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 3가이다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 4가이다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 5가이다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 6가이다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 7가이다. 일부 측면에서, 단일특이적 ABP는 8가이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 단일특이적 다가 ABP는 4가이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 다중특이적 ABP이다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 2개 이상의 상이한 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 2개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 3개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 4개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 5개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 6개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 7개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 8개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 9개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 10개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 11개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 12개의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 12개 초과의 GITR 분자 상의 2개 이상의 에피토프에 결합한다.

[0178] 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 GITR 상의 임의의 적합한 수의 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 2개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 3개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 4개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 5개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 6개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 7개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 8개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 9개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 10개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 11개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 12개의 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 12개 초과의 에피토프에 결합한다.

[0179] 일부 측면에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 적어도 2개의 상이한 GITR 분자 상의 적어도 2개의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 적어도 3개의 상이한 GITR 분자 상의 적어도 3개의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 적어도 4개의 상이한 GITR 분자 상의 적어도 4개의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 적어도 5개의 상이한 GITR 분자 상의 적어도 5개의 상이한 에피토프에 결합한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 GITR 상의 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인 및 GITR 상의 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 도메인을 포함하며, 제1 에피토프 및 제2 에피토프는 상이하다. 일부 측면에서, 다중특이적 ABP는 GITR 상의 1개 이상의 추가의 에피토프에 특이적으로 결합하는 1개 이상의 추가의 항원-결합 도메인을 더 포함하며, 추가의 에피토프의 각각은 ABP의 제1 항원-결합 도메인, 제2 항원-결합 도메인, 또는 임의의 다른 추가의 항원-결합 도메인에 의해 결합된 에피토프와는 상이하다.

[0181] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 GITR 분자 상의 에피토프 및 GITR이 아닌 또다른 분자 상의 에피토프에 결합한다. 임의의 적합한 비-GITR 분자는 본원에서 제공된 ABP에 의해 결합될 수 있다. 일부 측면에서, 비-GITR 분자는 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 (TNFRSF)의 또다른 구성원이다. 일부 측면에서, TNFRSF의 다른 구성원은 CD27, CD40, EDA2R, EDAR, FAS, LTBR, NGFR, RELT, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF4, TNFRSF6B, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF10C, TNFRSF10D, TFNRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF14, TNFRSF17, TNFRSF18, TNFRSF19, TNFRSF21, 및 TNFRSF25로부터 선택된다.

[0182] 많은 다중특이적 ABP 구축물은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 본원에서 제공된 ABP는 임의의 적합한 다중특이적 적합한 구축물의 형태로 제공될 수 있다.

[0183] 일부 실시양태에서, 다중특이적 ABP는 각각 공통 경쇄 가변 영역과 쌍형성된 적어도 2개의 상이한 중쇄 가변 영역을 포함하는 이뮤노글로불린 (즉, "공통 경쇄 항체")을 포함한다. 공통 경쇄 가변 영역은 2개의 상이한 중쇄 가변 영역의 각각과 별개의 항원-결합 도메인을 형성한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Merchant et al., *Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681]을 참조한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 다가 ABP는 이러한 이뮤노글로불린의 중쇄 또는 경쇄의 N- 또는 C-말단 중 1개 이상에 부착된 항체 또는 그의 단편을 포함하는 이뮤노글로불린을 포함한다. 예를 들어, 각각 그 전문이 참

조로 포함되는 미국 특허 제8,722,859호 및 문헌 [Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163]을 참조한다. 일부 측면에서, 이러한 ABP는 4가 이중특이적 항체를 포함한다. 일부 측면에서, 이러한 ABP는 4가 단일특이적 (TM) 항체를 포함한다.

[0185] 일부 실시양태에서, 다가 ABP는 적어도 2개의 상이한 중쇄 가변 영역 및 적어도 2개의 상이한 경쇄 가변 영역을 포함하는 혼성체 이뮤노글로불린을 포함한다. 문헌 [Milstein and Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540]; 및 [Staerz and Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457]을 참조하며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0186] 일부 실시양태에서, 다가 ABP는 다중특이성을 갖지 않는 부산물의 형성을 감소시키는 변경을 갖는 이뮤노글로불린 쇄를 포함한다. 일부 측면에서, ABP는 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제5,731,168호에 기재된 바와 같은 1개 이상의 "놉-인투-홀" 변형을 포함한다.

[0187] 일부 실시양태에서, 다가 ABP는 Fc 이종-다량체의 어셈블리를 촉진시키는 1개 이상의 정전기적 변형을 갖는 이뮤노글로불린 쇄를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2009/089004를 참조한다.

[0188] 일부 실시양태에서, 다가 ABP는 이중특이적 단일 쇄 분자를 포함한다. 문헌 [Traunecker et al., *EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659]; 및 [Gruber et al., *J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374]을 참조하며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 다가 ABP는 폴리펩티드 링커에 의해 연결된 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인, 또는 단일 도메인 항체 V_HH 도메인을 포함하며, 링커의 길이는 바람직한 다중특이성을 갖는 다가 ABP의 어셈블리를 촉진시키도록 선택된다. 예를 들어, 단일특이적 scFv는 일반적으로 중쇄 V 잔기가 동일한 폴리펩티드 쇄 상의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 쌍형성을 방지함으로써, 또다른 쇄 상의 상보성 도메인과의 한 쇄로부터의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 쌍형성을 허용하는 경우 형성된다. 따라서, 생성된 ABP는 다중특이성을 가지며, 각각의 결합 부위의 특이성은 1개 초과의 폴리펩티드 쇄에 의해 기여된다. 3 내지 12개의 아미노산 잔기의 링커에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄는 우세하게 이량체 (디아바디로 용어화됨)를 형성한다. 0 내지 2개의 아미노산 잔기의 링커로는, 삼량체 (트리아바디로 용어화됨) 및 사량체 (테트라바디로 용어화됨)가 선호된다. 그러나, 올리고머화의 정확한 유형은 링커 길이 외에도, 아미노산 잔기 조성 및 각각의 폴리펩티드 쇄에서의 가변 도메인의 순서 (예를 들어, V_H-링커-V_L 대 V_L-링커-V_H)에 의존하는 것으로 보인다. 통상의 기술자는 바람직한 다중특이성에 기초하여 적절한 링커 길이를 선택할 수 있다.

[0190] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 디아바디를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 트리아바디를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Todorovska et al., *J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 테트라바디를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 동일 문헌을 참조한다.

[0191] 일부 실시양태에서, 다중특이적 ABP는 삼중특이적 F(ab')3 유도체를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Tutt et al. *J. Immunol.*, 1991, 147:60-69]을 참조한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 가교된 항체를 포함한다. 미국 특허 제4,676,980호; 문헌 [Brennan et al., *Science*, 1985, 229:81-83]; [Staerz, et al. *Nature*, 1985, 314:628-631]; 및 EP 0453082를 참조하며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0193] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 류신 지퍼에 의해 어셈블리된 항원-결합 도메인을 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Kostelny et al., *J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553]을 참조한다.

[0194] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 상보적 단백질 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 상보적 단백질 도메인은 앵커링 도메인 (AD) 및 이량체화 및 도킹 도메인 (DDD)을 포함한다. 일부 실시양태에서, AD 및 DDD는 서로 결합하며, 그에 의해 "독 앤드 록 (dock and lock)" (DNL) 접근법을 통해 다중특이적 ABP 구조의 어셈블리를 가능하게 한다. 이중특이적 ABP, 삼중특이적 ABP, 사중특이적 ABP, 오중특이적 ABP, 및 육중특이적 ABP를 비롯한 많은 특이성의 ABP는 어셈블리될 수 있다. 상보적 단백질 도메인을 포함하는 다중특이적 ABP는 예를 들어, 미국 특허 제7,521,056호; 제7,550,143호; 제7,534,866호; 및 제7,527,787호에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 GITR 또는 또다른 표적에 대한 특이성을 갖는 항체 분자

및 비-항체 분자의 혼성체를 포함한다. 이러한 ABP의 예에 대해서는, 그 전문이 참조로 포함되는 WO 93/08829를 참조한다. 일부 측면에서, 비-항체 분자는 GITRL이다.

[0196] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 공개 제2008/0069820호에 기재된 바와 같은 이중 작용 Fab (DAF) 항체를 포함한다.

[0197] 일부 실시양태에서, 다중특이적 ABP는 혼성체 구조를 어셈블리하는 2개의 모 분자의 환원, 이어서 2개의 모 분자의 혼합 및 재산화에 의해 형성된 항체를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Carlring et al., *PLoS One*, 2011, 6:e22533]을 참조한다.

[0198] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 DVD-Ig™를 포함한다. DVD-Ig™는 2개 이상의 항원에 결합할 수 있는 이중 가변 도메인 이뮤노글로불린이다. DVD-Ig™는 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제7,612,181호에 기재되어 있다.

[0199] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 DART™를 포함한다. DART™는 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Moore et al., *Blood*, 2011, 117:454-451]에 기재되어 있다.

[0200] 일부 실시양태에서, 다중특이적 ABP는 듀오바디®를 포함한다. 듀오바디®는 문헌 [Labrijn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150]; [Gramer et al., *mAbs*, 2013, 5:962-972]; 및 [Labrijn et al., *Nature Protocols*, 2014, 9:2450-2463]에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 또다른 항체 또는 단편에 부착된 항체 단편을 포함한다. 부착은 공유 또는 비-공유일 수 있다. 부착이 공유인 경우, 이는 융합 단백질의 형태로 또는 화학적 링커를 통해서일 수 있다. 다른 항체에 부착된 항체 단편을 포함하는 다중특이적 ABP의 예시적인 예로는 scFv가 IgG로부터의 C_{H3}의 C-말단에 융합된 4가 이중특이적 항체를 들 수 있다. 문헌 [Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163]을 참조한다. 다른 예로는 Fab 분자가 이뮤노글로불린의 불변 영역에 부착된 항체를 들 수 있다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Miler et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861]을 참조한다. 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 단편 중 임의의 것을 비롯한 임의의 적합한 단편이 사용될 수 있다.

[0202] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 CovX-바디를 포함한다. CovX-바디는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Doppalapudi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616]에 기재되어 있다.

[0203] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 1개 이상의 항원-결합 도메인이 Fc 영역 내로 도입된 Fcab 항체를 포함한다. Fcab 항체는 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Wozniak-Knopp et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297]에 기재되어 있다.

[0204] 일부 실시양태에서, 단일특이적 또는 다중특이적 ABP는 탠드Ab® 항체를 포함한다. 탠드Ab® 항체는 문헌 [Kipriyanov et al., *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:41-56] 및 [Zhukovsky et al., *Blood*, 2013, 122:5116]에 기재되어 있으며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0205] 일부 실시양태에서, 다중특이적 ABP는 탠덤 Fab를 포함한다. 탠덤 Fab는 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2015/103072에 기재되어 있다.

[0206] 일부 실시양태에서, 다중특이적 ABP는 자이바디™를 포함한다. 자이바디™는 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [LaFleur et al., *mAbs*, 2013, 5:208-218]에 기재되어 있다.

[0207] **1.3. GITR을 다량체화하는 항원-결합 단백질**

[0208] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 표적 세포의 표면 상에 발현된 GITR을 다량체화한다. 본원에서 제공된 ABP는 그들의 결합가 및 특이성에 기초하여, 임의의 적합한 수의 GITR 분자를 다량체화하도록 설계될 수 있다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 2개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 3개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 4개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 5개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 6개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 7개

의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 8개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 9개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 10개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 11개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 12개의 GITR 분자를 다량체화한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 2개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 3개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 4개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 5개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 6개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 7개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 8개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 9개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 10개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 11개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 12개의 GITR 분자를 다량체화한다.

[0211] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 2 내지 12개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 3 내지 10개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 3 내지 6개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 3 내지 5개의 GITR 분자를 다량체화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 3 내지 4개의 GITR 분자를 다량체화한다.

[0212] **1.4. GITR 효능작용**

[0213] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 결합 시 GITR에 대해 효능작용한다. 이러한 효능작용은 본 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같이 ABP에 의한 GITR의 다량체화로부터 초래될 수 있다. 도 1을 참조한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 표적 세포에서의 NF-κB 활성의 조정을 초래한다. 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,812,135호를 참조한다. 일부 측면에서, GITR의 효능작용은 표적 세포에서의 IκB 활성 또는 안정성의 조정을 초래한다.

[0215] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 표적 세포에서의 MAPK 경로의 활성화를 초래한다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP에 의해 활성화된 MAPK 경로의 성분은 p38, JNK, 및 ERK 중 1종 이상을 포함한다. 문헌 [Nocentini et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94:6216-6221]; [Ronchetti et al., *Eur. J. Immunol.*, 2004, 34:613-622]; 및 [Esparza et al., *J. Immunol.*, 2005, 174:7869-7874]을 참조하며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 표적 세포에 의한 IL-2Rα, IL-2, IL-8, 및/또는 IFNγ의 증가된 분비를 초래한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Ronchetti et al., *Eur. J. Immunol.*, 2004, 34:613-622]을 참조한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 이펙터 T 세포의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시킨다. 일부 측면에서, 이펙터 T 세포는 CD4+ 이펙터 T 세포이다. 일부 측면에서, 이펙터 T 세포는 CD8+ 이펙터 T 세포이다.

[0218] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 무효화한다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포이다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포는 CD8+CD25+ 조절성 T 세포이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 조절성 T 세포의 발생의 빈도 또는 분포를 변경시킨다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포의 빈도는 감소된다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포의 빈도는 특정 조직에서 감소된다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포의 종양내 축적이 감소되어, 이펙터 T 세포 대 조절성 T 세포의 보다 바람직한 비를 초래하고, CD8+ T 세포 활성을 감소시킨다. 문헌 [Cohen et al., *PLoS One*, 2010, 5:e10436]을 참조한다.

[0220] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 자연 살해 (NK) 세포의 활성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 항원 제시 세포의 활성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 수지상 세포의 활성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 B 세포의 활성을 증가시킨다.

[0221] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 면역 반응의 향상을 초래한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 종양의 발생의 지연을 초래한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 종양의 크기의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 전이의 수의 감소를 초래한다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 다가 단일특이적 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 2가 단일특이적 항체보다 효능작용의 보다 큰 최대량을 초래한다. 일부 실시양태에서, 추가의 결합가는 결합 도메인의 각각의 상가적 효과보다 더 큰 EC_{50}에 대한 효과를 초래한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 4가 단일특이적 ABP는 2가 단일특이적 항체보다 효능작용의 보다 큰 최대량을 갖는다.

[0223] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP는 상응하는 단일특이적 ABP의 혼합물보다 GITR의 더 강력한 효능제이다. 예를 들어, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP가 2개의 상이한 에피토프 특이성 (예를 들어, A 및 B)을 포함하는 경우, 일부 실시양태에서, 이러한 다중특이적 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 각각 2개의 특이성 중 하나 (예를 들어, A 또는 B)를 포함하는 2개의 단일특이적 ABP의 혼합물에 의한 GITR의 효능작용보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 다중특이적 ABP의 추가의 특이성은 각각 다중특이적 ABP의 특이성 중 하나만을 갖는 단일특이적 ABP의 혼합물과 비교할 경우, 효능에 있어서 상승작용적 (즉, 상가적보다 더 큰) 증가를 생성한다.

[0224] **1.5. GITR에 대한 항원-결합 단백질의 친화도**

[0225] 일부 실시양태에서, K_D에 의해 지시된 바와 같은 GITR에 대한 본원에서 제공된 ABP의 친화도는 약 10^{-5} M 미만, 약 10^{-6} M 미만, 약 10^{-7} M 미만, 약 10^{-8} M 미만, 약 10^{-9} M 미만, 약 10^{-10} M 미만, 약 10^{-11} M 미만, 또는 약 10^{-12} M 미만이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-12} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-11} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-10} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-9} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-7} M 내지 10^{-8} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-8} M 내지 10^{-12} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-8} M 내지 10^{-11} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-9} M 내지 10^{-11} M이다. 일부 실시양태에서, ABP의 친화도는 약 10^{-10} M 내지 10^{-11} M이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 X의 K_D로 hGITR (서열식별번호: 1)에 및 ≤$10X$의 K_D로 cGITR에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 X의 K_D로 hGITR (서열식별번호: 1)에 및 ≤$5X$의 K_D로 cGITR에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 X의 K_D로 hGITR (서열식별번호: 1)에 및 ≤$2X$의 K_D로 cGITR에 특이적으로 결합한다. 일부 측면에서, X는 본 개시내용에 기재된 임의의 K_D이다. 일부 측면에서, X는 0.01 nM, 0.1 nM, 1 nM, 10 nM, 20 nM, 50 nM, 또는 100 nM이다.

[0227] 일부 실시양태에서, K_D, k_a, 및 k_d는 표면 플라스몬 공명 (SPR)을 사용하여 측정된다. 일부 측면에서, SPR 분석은 비아코어® 기기를 이용한다. 일부 측면에서, 항원을 카르복시메틸화된 덱스트란 바이오센서 칩 (CM4 또는 CM5) 상에 고정시키고, 본원에서 제공된 ABP와 접촉시킨다. 회합 및 해리 속도 상수는 비아이밸류에이션 (BIAevaluation)® 소프트웨어 및 일대일 랑뮤어 (Langmuir) 결합 모델을 사용하여 계산될 수 있다. 일부 측면에서, 검정은 25℃에서 수행된다. 일부 측면에서, 검정은 37℃에서 수행된다.

[0228] 일부 실시양태에서, K_D, k_a, 및 k_d는 생물층 간섭측정 (BLI)을 사용하여 측정된다. 임의의 적합한 BLI 방법이 사용될 수 있다. 일부 측면에서, BLI 분석은 포르테바이오® 기기를 이용한다. 일부 측면에서, 항-인간 IgG Fc 포획 (AHC) 바이오센서를 사용하여 ABP를 센서의 표면 상으로 포획한다. 이어서, ABP 및 항원의 회합을 고정된 ABP를 상이한 농도의 GITR과 접촉시킴으로써 모니터링한다. 그 후, 항원 및 ABP의 해리를 GITR 없는 완충제에서 측정한다. 회합 및 해리 속도 상수를 포르테바이오® 분석 소프트웨어의 동역학 모듈을 사용하여 계산한다. 일부 측면에서, 검정은 30℃에서 수행된다.

[0229] 다른 실시양태에서, K_D는 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Chen et al. *J. Mol. Biol.*, 1999, 293:865-881]에 기재된 바와 같이 방사성표지된 항원-결합 검정에 의해 측정될 수 있다.

[0230] **1.5.1. 글리코실화 변이체**

[0231] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 그것이 글리코실화되는 정도를 증가시키거나, 감소시키거나, 제거하도록 변경될 수 있다. 폴리펩티드의 글리코실화는 전형적으로 "N-연결된" 또는 "O-연결된" 중 어느 하나이다.

[0232] "N-연결된" 글리코실화는 아스파라긴 잔기의 측쇄에의 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트리펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에의 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩티드에서의 이들 트리펩티드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 생성한다.

[0233] "O-연결된" 글리코실화는 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신이 또한 사용될 수 있지만, 히드록시아미노산, 가장 통상적으로 세린 또는 트레오닌에의 당 N-아세틸갈락토스아민, 갈락토스, 또는 크실로스 중 하나의 부착을 지칭한다.

[0234] 본원에서 제공된 ABP에의 또는 그로부터의 N-연결된 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 상기 기재된 트리펩티드 서열 중 1개 이상이 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 달성될 수 있다. O-연결된 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 ABP의 서열에서의 또는 그에의 (경우에 따라) 1개 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가, 결실, 또는 치환에 의해 달성될 수 있다.

[0235] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 천연 발생 ABP와는 상이한 글리코실화 모티프를 포함한다. 임의의 적합한 천연 발생 글리코실화 모티프는 본원에서 제공된 ABP에서 변형될 수 있다. 이뮤노글로불린의 구조적 및 글리코실화 특성은 예를 들어, 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Schroeder and Cavacini, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, 125:S41-52]에 요약되어 있다.

[0236] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 아스파라긴 297 (Asn 297)에 부착된 올리고당류에 대한 변형을 갖는 IgG1 Fc 영역을 포함한다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 발생 IgG1 항체는 전형적으로 일반적으로 Fc 영역의 C_{H2} 도메인의 Asn 297에 N-연결에 의해 부착된 분지된 비안테너리 (biantennary) 올리고당류를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Wright et al., *TIBTECH*, 1997, 15:26-32]을 참조한다. Asn 297에 부착된 올리고당류는 다양한 탄수화물, 예컨대 만노스, N-아세틸 글루코스아민 (GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산, 뿐만 아니라 비안테너리 올리고당류 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다.

[0237] 일부 실시양태에서, Asn 297에 부착된 올리고당류는 변경된 ADCC를 갖는 ABP를 생성하도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 올리고당류는 ADCC를 개선시키도록 변경된다. 일부 실시양태에서, 올리고당류는 ADCC를 감소시키도록 변경된다.

[0238] 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP는 천연 발생 IgG1 도메인에 비해 위치 Asn 297에서 감소된 푸코스 함량을 갖는 IgG1 도메인을 포함한다. 이러한 Fc 도메인은 개선된 ADCC를 갖는 것으로 공지되어 있다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Shields et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:26733-26740]을 참조한다. 일부 측면에서, 이러한 ABP는 위치 Asn 297에 임의의 푸코스를 포함하지 않는다. 푸코스의 양은 예를 들어 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2008/077546에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0239] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 GlcNAc에 의해 이등분된 ABP의 Fc 영역에 부착된 이등분된 올리고당류, 예컨대 비안테너리 올리고당류를 포함한다. 이러한 ABP 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 ABP 변이체의 예는 예를 들어, WO 2003/011878; 미국 특허 제6,602,684호; 및 미국 특허 공개 제2005/0123546호에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0240] 다른 예시적인 글리코실화 변이체는 예를 들어, 미국 특허 공개 제2003/0157108호, 제2004/0093621호, 제2003/0157108호, 제2003/0115614호, 제2002/0164328호, 제2004/0093621호, 제2004/0132140호, 제2004/0110704호, 제2004/0110282호, 제2004/0109865호; 국제 특허 공개 제2000/61739호, 제2001/29246호, 제2003/085119호, 제2003/084570호, 제2005/035586호, 제2005/035778호; 제2005/053742호, 제2002/031140호; 문헌 [Okazaki et al., *J. Mol. Biol.*, 2004, 336:1239-1249]; 및 [Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622]에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0241] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 Fc 영역에 부착된 올리고당류에 적어도 1개의 갈락토스 잔기를 갖는

Fc 영역을 포함한다. 이러한 ABP 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 ABP 변이체의 예는 예를 들어, WO 1997/30087; WO 1998/58964; 및 WO 1999/22764에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0242] 탈푸코실화된 ABP를 생산할 수 있는 세포주의 예로는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (문헌 [Ripka et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1986, 249:533-545]; 미국 특허 공개 제2003/0157108호; WO 2004/056312 참조; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함됨), 및 넉아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자 또는 FUT8 넉아웃 CHO 세포 (문헌 [Yamane-Ohnuki et al., *Biotech. Bioeng.*, 2004, 87: 614-622]; [Kanda et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 2006, 94:680-688]; 및 WO 2003/085107 참조; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)를 들 수 있다.

[0243] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 비글리코실화된 ABP이다. 비글리코실화된 ABP는 관련 기술분야에 공지되어 있거나 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 측면에서, 비글리코실화된 ABP는 ABP를 모든 글리코실화 부위를 제거하도록 변형시킴으로써 제조된다. 일부 측면에서, 글리코실화 부위는 단지 ABP의 Fc 영역으로부터만 제거된다. 일부 측면에서, 비글리코실화된 ABP는 글리코실화가 가능하지 않은 유기체, 예컨대 이. 콜라이에서 ABP를 발현시킴으로써, 또는 무세포 반응 혼합물에서 ABP를 발현시킴으로써 제조된다.

[0244] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 천연 IgG1 항체에 비해 감소된 이펙터 기능을 갖는 불변 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, Fc 수용체에 대한 본원에서 제공된 ABP의 Fc 영역의 불변 영역의 친화도는 이러한 Fc 수용체에 대한 천연 IgG1 불변 영역의 친화도보다 적다.

[0245] **1.6. Fc 영역 아미노산 서열 변이체**

[0246] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 천연 발생 Fc 영역과 비교하여 1개 이상의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 측면에서, 이러한 치환, 삽입, 또는 결실은 변경된 안정성, 글리코실화, 또는 다른 특징을 갖는 ABP를 생성한다. 일부 측면에서, 이러한 치환, 삽입, 또는 결실은 비글리코실화된 ABP를 생성한다.

[0247] 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP의 Fc 영역은 Fc 수용체에 대한 변경된 친화도를 갖는 ABP, 또는 보다 면역학적으로 불활성인 ABP를 생성하도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP 변이체는 전부는 아니지만 일부의 이펙터 기능을 소유한다. 이러한 ABP는 예를 들어, ABP의 반감기가 생체내에서 중요하지만, 특정 이펙터 기능 (예를 들어, 보체 활성화 및 ADCC)이 비필수적이거나 해로운 경우 유용할 수 있다.

[0248] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP의 Fc 영역은 힌지 안정화 돌연변이 S228P 또는 L235E를 포함하는 인간 IgG4 Fc 영역이다. 일부 실시양태에서, IgG4 Fc 영역은 힌지 안정화 돌연변이 S228P 및 L235E를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Aalberse et al., *Immunology*, 2002, 105:9-19]을 참조한다. 일부 실시양태에서, IgG4 Fc 영역은 하기 돌연변이 중 1개 이상을 포함한다: E233P, F234V, 및 L235A. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Armour et al., *Mol. Immunol.*, 2003, 40:585-593]을 참조한다. 일부 실시양태에서, IgG4 Fc 영역은 위치 G236에 결실을 포함한다.

[0249] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP의 Fc 영역은 Fc 수용체 결합을 감소시키는 1개 이상의 돌연변이를 포함하는 인간 IgG1 Fc 영역이다. 일부 측면에서, 1개 이상의 돌연변이는 S228 (예를 들어, S228A), L234 (예를 들어, L234A), L235 (예를 들어, L235A), D265 (예를 들어, D265A), 및 N297 (예를 들어, N297A)로부터 선택되는 잔기에 있다. 일부 측면에서, ABP는 PVA236 돌연변이를 포함한다. PVA236은 IgG1의 아미노산 위치 233 내지 236의 아미노산 서열 ELLG 또는 IgG4의 EFLG가 PVA에 의해 대체된 것을 의미한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 미국 특허 공개 제2013/0065277호를 참조한다.

[0250] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP의 Fc 영역은 문헌 [Armour et al., *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29:2613-2624]; WO 1999/058572; 및/또는 영국 특허 출원 제98099518호 (이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이 변형된다.

[0251] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP의 Fc 영역은 돌연변이 A330S 및 P331S 중 1개 이상을 포함하는 인간 IgG2 Fc 영역이다.

[0252] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP의 Fc 영역은 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329로부터 선택되는 1개 이상의 위치에 아미노산 치환을 갖는다. 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제6,737,056호를 참조한다.

이러한 Fc 돌연변이체는 알라닌으로의 잔기 265 및 297의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 비롯한, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다. 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제7,332,581호를 참조한다. 일부 실시양태에서, ABP는 아미노산 위치 265에 알라닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, ABP는 아미노산 위치 297에 알라닌을 포함한다.

[0253] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 ADCC를 개선시키는 1개 이상의 아미노산 치환, 예컨대 Fc 영역의 위치 298, 333, 및 334 중 1개 이상에 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Lazar et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006,103:4005-4010]에 기재된 바와 같이, 위치 239, 332, 및 330에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0254] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 C1q 결합 및/또는 CDC를 개선시키거나 감소시키는 1개 이상의 변경을 포함한다. 미국 특허 제6,194,551호; WO 99/51642; 및 문헌 [Idusogie et al., *J. Immunol.*, 2000, 164:4178-4184]을 참조하며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0255] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 반감기를 증가시키는 1개 이상의 변경을 포함한다. 증가된 반감기 및 신생아 Fc 수용체 (FcRn)에의 개선된 결합을 갖는 ABP는 예를 들어, 문헌 [Hinton et al., *J. Immunol.*, 2006, 176:346-356]; 및 미국 특허 공개 제2005/0014934호에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 이러한 Fc 변이체로는 IgG의 Fc 영역 잔기 중 1개 이상에 치환을 갖는 것들을 들 수 있다: 238, 250, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 314, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424, 428, 및 434.

[0256] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 미국 특허 제7,371,826호, 제5,648,260호, 및 제5,624,821호; 문헌 [Duncan and Winter, *Nature*, 1988, 322:738-740]; 및 WO 94/29351 (이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 1개 이상의 Fc 영역 변이체를 포함한다.

[0257] **1.7. 시스테인 조작된 항원-결합 단백질 변이체**

[0258] 특정 실시양태에서, ABP의 1개 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된, "티오MAb"로도 공지된 시스테인 조작된 ABP가 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 치환된 잔기는 ABP의 용매 접근가능한 부위에서 발생한다. 이러한 잔기를 시스테인으로 치환함으로써, 반응성 티올 기가 ABP의 용매 접근가능한 부위에 도입되며, ABP를 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합시켜 예를 들어, 면역접합체를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0259] 특정 실시양태에서, 하기 잔기 중 임의의 1개 이상은 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205; 중쇄 Fc 영역의 A118; 및 중쇄 Fc 영역의 S400. 시스테인 조작된 ABP는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제7,521,541호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0260] **1.7.1. 면역접합체**

[0261] **1.7.1.1. 항원-결합 단백질-중합체 접합체**

[0262] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 중합체와의 접합에 의해 유도체화된다. 임의의 적합한 중합체는 ABP에 접합될 수 있다.

[0263] 일부 실시양태에서, 중합체는 수용성 중합체이다. 수용성 중합체의 예시적인 예로는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 랜덤 공중합체 중 어느 하나), 폴리(n-비닐 피롤리돈)-코-폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥시드/에틸렌 옥시드 공-중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 일부 측면에서, 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드는 물에서의 그의 안정성으로 인해 제조에 이점을 가질 수 있다.

[0264] 중합체는 임의의 분자량의 것일 수 있으며, 분지되거나 비분지될 수 있다. 각각의 ABP에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있으며, 1개 초과의 중합체가 부착되는 경우, 이들은 동일한 중합체 또는 상이한 중합체일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선되어야 할 ABP의 특정 특성 또는 기능 및 ABP의 의도된 용도를 비롯한 고려사항에 기초하여 결정될 수 있다.

[0265] **1.7.1.2. 항원-결합 단백질-약물 접합체**

[0266] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 1종 이상의 치료제에 접합될 수 있다. 임의의 적합한 치료제가 ABP에 접합될 수 있다. 예시적인 치료제로는 시토카인, 케모카인, 및 바람직한 T 세포 활성을 유도하는 다른 작용제, 예컨대 GITRL, OX40L, 4-1BBL, TNF-알파, IL-2, IL-15 융합물, CXCL9, CXCL10, IL-10 트랩, IL-27 트랩, 및 IL-35 트랩을 들 수 있다. 시토카인 트랩 및 그들의 용도는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Economides et al., *Nature Medicine*, 2003, 9:47-52]에 기재되어 있다.

[0267] **GITR 항원-결합 단백질을 제조하는 방법**

[0268] **1.8. GITR 항원 제조**

[0269] 본원에서 제공된 ABP의 단리에 사용되는 GITR 항원은 무손상 GITR 또는 GITR의 단편일 수 있다. GITR 항원은 단리된 단백질 또는 세포의 표면 상에 발현된 단백질의 형태일 수 있다.

[0270] 일부 실시양태에서, GITR 항원은 GITR의 비-천연 발생 변이체, 예컨대 자연에서 발생하지 않는 아미노산 서열 또는 번역후 변형을 갖는 GITR 단백질이다.

[0271] 일부 실시양태에서, GITR 항원은 예를 들어, 세포내 또는 막-스패닝 서열, 또는 신호 서열의 제거에 의해 말단 절단된다. 일부 실시양태에서, GITR 항원은 그의 C-말단에서 인간 IgG1 Fc 도메인 또는 폴리히스티딘 태그에 융합된다.

[0272] **1.9. 모노클로날 항체를 제조하는 방법**

[0273] 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al., *Nature*, 1975, 256:495-497] (그 전문이 참조로 포함됨)에 최초로 기재된 하이브리도마 방법을 사용하여, 및/또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제4,816,567호 참조)에 의해 얻어질 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 예를 들어, 파지 또는 효모-기재 라이브러리를 사용하여 얻어질 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제8,258,082호 및 제8,691,730호를 참조하며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0274] 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물은 면역화에 사용되는 단백질에 특이적으로 결합할 것인 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유발하도록 면역화된다. 대안적으로, 림프구는 시험관내에서 면역화될 수 있다. 그 후, 림프구는 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 골수종 세포와 융합되어 하이브리도마 세포를 형성한다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* 3rd ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA]을 참조한다.

[0275] 하이브리도마 세포는 비융합된 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 1종 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에서 시딩되고, 성장된다. 예를 들어, 모 골수종 세포가 효소 히포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HGPRT 또는 HPRT)가 결여되는 경우, 하이브리도마를 위한 배양 배지는 전형적으로 히포크산틴, 아미노프테린, 및 티미딘을 포함할 것이며 (HAT 배지), 이 물질은 HGPRT-결핍성 세포의 성장을 방지한다.

[0276] 유용한 골수종 세포는 효율적으로 융합되고, 선택된 항체-생산 세포에 의한 항체의 안정한 고-수준 생산을 뒷받침하며, 민감성 배지 조건, 예컨대 HAT 배지의 존재 또는 부재인 것들이다. 이들 중에서, 바람직한 골수종 세포주는 뮤린 골수종 주, 예컨대 MOP-21 및 MC-11 마우스 종양 (미국 캘리포니아주 샌 디에고에 소재하는 소크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터 (Salk Institute Cell Distribution Center)로부터 이용가능함), 및 SP-2 또는 X63-Ag8-653 세포 (미국 메릴랜드주 록빌에 소재하는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (American Type Culture Collection)으로부터 이용가능함)으로부터 유래된 것들이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주는 또한 인간 모노클로날 항체의 생산에 대해 기재되었다. 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Kozbor, *J. Immunol.*, 1984, 133:3001]을 참조한다.

[0277] 바람직한 특이성, 친화도, 및/또는 생물학적 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포의 확인 후, 선별된 클론은 제한 희석 절차에 의해 서브클로닝되고, 표준 방법에 의해 성장될 수 있다. 고드닝 (Goding)의 상기 문헌을 참조한다. 이 목적을 위한 적합한 배양 배지로는 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 들 수 있다. 또한, 하이브리도마 세포는 동물에서 복수 종양으로서 생체내에서 성장될 수 있다.

[0278] 모노클로날 항체를 코딩하는 DNA는 통상적인 절차를 사용하여 (예를 들어, 모노클로날 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리되고, 시퀀싱될 수 있다. 따라서, 하이브리도마 세포는 바람직한 특성을 갖는 항체를 코딩하는 DNA의 유용한 공급원으로서 기능할 수 있다. 단리되면, DNA는 발현 벡터 내로 정치될 수 있으며, 이는 그 후 숙주 세포, 예컨대 그

렇지 않다면 항체를 생산하지 않는 박테리아 (예를 들어, 이. 콜라이), 효모 (예를 들어, 사카로미세스 (*Saccharomyces*) 또는 피키아 (*Pichia*) 종), COS 세포, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 골수종 세포 내로 형질감염되어 모노클로날 항체를 생산한다.

[0279] **1.10. 키메라 항체를 제조하는 방법**

[0280] 키메라 항체를 제조하는 예시적인 방법은 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌 [Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81:6851-6855]에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역)을 인간 불변 영역과 조합하는 재조합 기법을 사용하여 제조된다.

[0281] **1.11. 인간화 항체를 제조하는 방법**

[0282] 인간화 항체는 비-인간 모노클로날 항체의 구조적 부분의 대부분, 또는 전부를 상응하는 인간 항체 서열로 대체함으로써 생성될 수 있다. 결과적으로, 단지 항원-특이적 가변, 또는 CDR이 비-인간 서열로 구성된 혼성체 분자가 생성된다. 인간화 항체를 얻는 방법으로는 예를 들어, 문헌 [Winter and Milstein, *Nature*, 1991, 349:293-299]; [Rader et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910-8915]; [Steinberger et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073-36078]; [Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029-10033]; 및 미국 특허 제5,585,089호, 제5,693,761호, 제5,693,762호, 및 제6,180,370호에 기재된 것들을 들 수 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0283] **1.12. 인간 항체를 제조하는 방법**

[0284] 인간 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 기법에 의해, 예를 들어 트랜스제닉 동물 (예를 들어, 인간화 마우스)을 사용함으로써 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:2551]; [Jakobovits et al., *Nature*, 1993, 362:255-258]; [Bruggermann et al., *Year in Immuno.*, 1993, 7:33]; 및 미국 특허 제5,591,669호, 제5,589,369호 및 제5,545,807호를 참조하며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 인간 항체는 또한 파지-제시 라이브러리로부터 유래될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381-388]; [Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-597]; 및 미국 특허 제5,565,332호 및 제5,573,905호 참조; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함됨). 인간 항체는 또한 시험관내에서 활성화된 B 세포에 의해 생성될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제5,567,610호 및 5,229,275호 참조, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함됨). 인간 항체는 또한 효모-기재 라이브러리로부터 유래될 수 있다 (예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제8,691,730호 참조).

[0285] **1.13. 항체 단편을 제조하는 방법**

[0286] 본원에서 제공된 항체 단편은 본원에 기재된 예시적인 방법 또는 관련 기술분야에 공지된 것들을 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 방법으로는 재조합 기법 및 전체 항체의 단백질분해적 소화를 들 수 있다. 항체 단편을 제조하는 예시적인 방법은 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Hudson et al., *Nat. Med.*, 2003, 9:129-134]에 기재되어 있다. scFv 항체를 제조하는 방법은 예를 들어, 문헌 [Pluecthun, in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]; WO 93/16185; 및 미국 특허 제5,571,894호 및 제5,587,458호에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0287] **1.14. 대체 스캐폴드를 제조하는 방법**

[0288] 본원에서 제공된 대체 스캐폴드는 본원에 기재된 예시적인 방법 또는 관련 기술분야에 공지된 것들을 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 아드넥틴™을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Emanuel et al., *mAbs*, 2011, 3:38-48]에 기재되어 있다. iMab을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 공개 제2003/0215914호에 기재되어 있다. 안티칼린®을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Vogt and Skerra, *Chem. Biochem.*, 2004, 5:191-199]에 기재되어 있다. 쿠니츠 도메인을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Wagner et al., *Biochem. & Biophys. Res. Comm.*, 1992, 186:118-1145]에 기재되어 있다. 티오레독신 펩티드 압타머를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Geyer and Brent, *Meth. Enzymol.*, 2000, 328:171-208]에서 제공된다. 아피바디를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Fernandez, *Curr. Opinion in Biotech.*, 2004, 15:364-373]에서 제공된다.

DARPin을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Zahnd et al., *J. Mol. Biol.*, 2007, 369:1015-1028]에서 제공된다. 아필린을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Ebersbach et al., *J. Mol. Biol.*, 2007, 372:172-185]에서 제공된다. 테트라넥틴을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Graversen et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:37390-37396]에서 제공된다. 아비머를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Silverman et al., *Nature Biotech.*, 2005, 23:1556-1561]에서 제공된다. 피노머를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Silacci et al., *J. Biol. Chem.*, 2014, 289:14392-14398]에서 제공된다.

[0289] 대체 스캐폴드에 대한 추가의 정보는 문헌 [Binz et al., *Nat. Biotechnol.*, 2005 23:1257-1268]; 및 [Skerra, *Current Opin. in Biotech.*, 2007 18:295-304]에서 제공되며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0290] **1.15. 다중특이적 ABP를 제조하는 방법**

[0291] 본원에서 제공된 다중특이적 또는 다가 단일특이적 ABP는 본원에 기재된 예시적인 방법 또는 관련 기술분야에 공지된 것들을 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 공통 경쇄 항체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Merchant et al., *Nature Biotechnol.*, 1998, 16:677-681]에 기재되어 있다. 4가 이중특이적 항체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163]에 기재되어 있다. 혼성체 이뮤노글로불린을 제조하는 방법은 문헌 [Milstein and Cuello, *Nature*, 1983, 305:537-540]; 및 [Staerz and Bevan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986, 83:1453-1457]에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 놉-인투-홀 변형을 갖는 이뮤노글로불린을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제5,731,168호에 기재되어 있다. 정전기적 변형을 갖는 이뮤노글로불린을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2009/089004에서 제공된다. 다가 (예를 들어, 4가) 단일특이적 항체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Miller et al., 2003], 미국 특허 제8,722,859호에 기재되어 있다. 이중특이적 단일 쇄 항체를 제조하는 방법은 문헌 [Traunecker et al., *EMBO J.*, 1991, 10:3655-3659]; 및 [Gruber et al., *J. Immunol.*, 1994, 152:5368-5374]에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 그의 링커 길이가 다양할 수 있는 단일-쇄 항체를 제조하는 방법은 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,132,405호에 기재되어 있으며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 디아바디를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90:6444-6448]에 기재되어 있다. 트리아바디 및 테트라바디를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Todorovska et al., *J. Immunol. Methods*, 2001, 248:47-66]에 기재되어 있다. 삼중특이적 F(ab')3 유도체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Tutt et al. *J. Immunol.*, 1991, 147:60-69]에 기재되어 있다. 가교된 항체를 제조하는 방법은 미국 특허 제4,676,980호; 문헌 [Brennan et al., *Science*, 1985, 229:81-83]; [Staerz, et al. *Nature*, 1985, 314:628-631]; 및 EP 0453082에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 류신 지퍼에 의해 어셈블리된 항원-결합 도메인을 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Kostelny et al., *J. Immunol.*, 1992, 148:1547-1553]에 기재되어 있다. DNL 접근법을 통해 ABP를 제조하는 방법은 미국 특허 제7,521,056호; 제7,550,143호; 제7,534,866호; 및 제7,527,787호에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 예를 들어, 이러한 ABP의 항체 및 비-항체 분자의 혼성체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 WO 93/08829에 기재되어 있다. DAF 항체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 공개 제2008/0069820호에 기재되어 있다. 환원 및 산화를 통해 ABP를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Carlring et al., *PLoS One*, 2011, 6:e22533]에 기재되어 있다. DVD-Ig™를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제7,612,181호에 기재되어 있다. DART™를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Moore et al., *Blood*, 2011, 117:454-451]에 기재되어 있다. 듀오바디®를 제조하는 방법은 문헌 [Labrijn et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110:5145-5150]; [Gramer et al., *mAbs*, 2013, 5:962-972]; 및 [Labrijn et al., *Nature Protocols*, 2014, 9:2450-2463]에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. IgG로부터의 C_{H3}의 C-말단에 융합된 scFv를 포함하는 항체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Coloma and Morrison, *Nature Biotechnol.*, 1997, 15:159-163]에 기재되어 있다. Fab 분자가 이뮤노글로불린의 불변 영역에 부착된 항체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Miler et al., *J. Immunol.*, 2003, 170:4854-4861]에 기재되어 있다. CovX-바디를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Doppalapudi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107:22611-22616]에 기재되어 있다. Fcab 항체를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Wozniak-Knopp et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 2010, 23:289-297]에 기재되어 있다. 탠드Ab® 항체를 제조하는 방법은 문헌 [Kipriyanov et al.,

J. Mol. Biol., 1999, 293:41-56] 및 [Zhukovsky et al., *Blood*, 2013, 122:5116]에 기재되어 있으며, 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다. 탠덤 Fab를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 WO 2015/103072에 기재되어 있다. 자이바디™를 제조하는 방법은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [LaFleur et al., *mAbs*, 2013, 5:208-218]에 기재되어 있다.

[0292] 또다른 측면에서, 하기 (a) 내지 (c)로 이루어진 군으로부터 선택되는 숙주 세포(들)를 배양하여 4가 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 발현시키는 것을 포함하는, 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제조하는 방법이 제공된다: (a) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; (b) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; 및 (c) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

[0293] 또다른 측면에서, 하기 (a) 내지 (c)로 이루어진 군으로부터 선택되는 숙주 세포(들)를 배양하여 항-인간 GITR 항체를 발현시키는 것을 포함하는, 항-인간 GITR 항체를 제조하는 방법이 제공된다: (a) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; (b) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; 및 (c) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

[0294] **1.16. 변이체를 제조하는 방법**

[0295] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 예를 들어, 파지 제시-기재 친화도 성숙 기법을 사용하여 생성될 수 있는, 모 ABP의 친화도 성숙된 변이체이다. 간략하게, 1개 이상의 CDR 잔기를 돌연변이시키고, 변이체 ABP, 또는 그의 부분을 파지 상에 제시하고, 친화도에 대해 스크리닝할 수 있다. 이러한 변경은 CDR "핫스팟" 또는 체세포 성숙 프로세스 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 코딩되는 잔기 (그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Chowdhury, *Methods Mol. Biol.*, 2008, 207:179-196] 참조), 및/또는 항원에 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 친화도 성숙은 종 결합을 변경시키거나 도입하는 데 사용될 수 있으며, 즉, 항-마우스 항체는 동일한 표적 항원의 인간 및 시노몰거스 원숭이 버전 등에 결합하도록 조작될 수 있다.

[0296] 오류-유발 PCR, 쇄 셔플링, 및 올리고뉴클레오티드-지정 돌연변이유발, 예컨대 트리뉴클레오티드-지정 돌연변이유발 (TRIM)을 비롯한 임의의 적합한 방법은 ABP를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열(들) 내로 가변성을 도입하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 몇몇 CDR 잔기 (예를 들어, 한 번에 4 내지 6개의 잔기)는 무작위화된다. 항원 결합에 관여하는 CDR 잔기는 예를 들어, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 구체적으로 확인될 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3은 특히 종종 돌연변이를 위해 표적화된다.

[0297] 가변 영역 및/또는 CDR 내로의 다양성의 도입은 2차 라이브러리를 생성하는 데 사용될 수 있다. 그 후, 2차 라이브러리를 스캐닝하여 개선된 친화도를 갖는 ABP 변이체를 확인한다. 2차 라이브러리로부터의 구축 및 재선택에 의한 친화도 성숙은 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology*, 2001, 178:1-37]에 기재되었다.

[0298] **1.17. 벡터, 숙주 세포, 및 재조합 방법**

[0299] 또한, GITR ABP을 코딩하는 단리된 핵산, 상기 핵산을 포함하는 벡터, 상기 벡터 및 핵산을 포함하는 숙주 세포, 뿐만 아니라 ABP의 제조를 위한 재조합 기법이 제공된다.

[0300] 또다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 또다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다.

[0301] 또다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 또다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다.

[0302] ABP의 재조합 제조를 위해, 이를 코딩하는 핵산(들)을 단리하고, 추가의 클로닝 (즉, DNA의 증폭) 또는 발현을 위한 복제가능한 벡터 내로 삽입할 수 있다. 일부 측면에서, 핵산은 예를 들어 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제5,204,244호에 기재된 바와 같이 상동성 재조합에 의해 생성될 수 있다.

[0303] 또다른 측면에서, (a) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 (b) 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터가 제공된다.

[0304] 또다른 측면에서, (a) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 (b) 항-인간 GITR 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터가 제공된다.

[0305] 많은 상이한 벡터가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 벡터 성분은 일반적으로 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,534,615호에 기재된 바와 같이, 하기 중 1종 이상을 포함한다: 신호 서열, 복제 원점, 1개 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 및 전사 종결 서열.

[0306] 적합한 숙주 세포의 예시적인 예는 하기에 제공된다. 이들 숙주 세포는 제한인 것으로 의미되지 않으며, 임의의 적합한 숙주 세포가 본원에서 제공된 ABP를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0307] 또다른 측면에서, (a) 내지 (d)로 이루어진 군으로부터 선택되는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포가 제공된다: (a) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; (b) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; (c) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; 및 (d) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

[0308] 또다른 측면에서, (a) 내지 (d)로 이루어진 군으로부터 선택되는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포가 제공된다: (a) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; (b) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터, 및 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; (c) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 중쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포; 및 (d) 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체의 경쇄를 코딩하는 염기 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

[0309] 적합한 숙주 세포로는 임의의 원핵생물 (예를 들어, 박테리아), 하등 진핵생물 (예를 들어, 효모), 또는 고등 진핵생물 (예를 들어, 포유동물) 세포를 들 수 있다. 적합한 원핵생물로는 진정세균, 예컨대 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아세아에 (Enterobacteriaceae), 예컨대 에스케리키아 (*Escherichia*) (이. 콜라이), 엔테로박터 (*Enterobacter*), 에르위니아 (*Erwinia*), 클레브시엘라 (*Klebsiella*), 프로테우스 (*Proteus*), 살모넬라 (*Salmonella*) (에스. 티피무리움 (*S. typhimurium*)), 세라티아 (*Serratia*) (에스. 마르세스칸스 (*S. marcescans*)), 시겔라 (*Shigella*), 바실리 (*Bacilli*) (비. 서브틸리스 (*B. subtilis*) 및 비. 리케니포르미스 (*B. licheniformis*)), 슈도모나스 (*Pseudomonas*) (피. 아에루기노사 (*P. aeruginosa*)), 및 스트렙토미세스 (*Streptomyces*)를 들 수 있다. 한 유용한 이. 콜라이 클로닝 숙주는 이. 콜라이 294이지만, 다른 균주, 예컨대 이. 콜라이 B, 이. 콜라이 X1776, 및 이. 콜라이 W3110도 또한 적합하다.

[0310] 원핵생물 외에도, 진핵생물 미생물, 예컨대 필라멘트성 진균 또는 효모는 또한 GITR ABP-코딩 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로미세스 세레비지아에, 또는 통상적인 빵 효모는 통상적으로 사용되는 하등 진핵생물 숙주 미생물이다. 그러나, 다수의 다른 속, 종, 및 균주, 예컨대 쉬조사카로미세스 폼베

(*Schizosaccharomyces pombe*), 클루이베로미세스 (*Kluyveromyces*) (케이. 락티스 (*K. lactis*), 케이. 프라길리스 (*K. fragilis*), 케이. 불가리쿠스 (*K. bulgaricus*), 케이. 위케라미이 (*K. wickeramii*), 케이. 왈티이 (*K. waltii*), 케이. 드로소필라룸 (*K. drosophilarum*), 케이. 써모톨레란스 (*K. thermotolerans*), 및 케이. 마르크시아누스 (*K. marxianus*)), 야로위아 (*Yarrowia*), 피키아 파스토리스 (*Pichia pastoris*), 칸디다 (*Candida*) (씨. 알비칸스 (*C. albicans*)), 트리코더마 리시아 (*Trichoderma reesia*), 뉴로스포라 크라사 (*Neurospora crassa*), 쉬와니오미세스 (*Schwanniomyces*) (에스. 옥시덴탈리스 (*S. occidentalis*)), 및 필라멘트성 진균, 예컨대, 예를 들어 페니실리움 (*Penicillium*), 톨리포클라디움 (*Tolypocladium*), 및 아스페르길루스 (*Aspergillus*) (에이. 니둘란스 (*A. nidulans*) 및 에이. 니거 (*A. niger*))는 이용가능하며 유용하다.

[0311] 유용한 포유동물 숙주 세포로는 COS-7 세포, HEK293 세포; 아기 햄스터 신장 (BHK) 세포; 중국 햄스터 난소 (CHO); 마우스 세르톨리 세포; 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76) 등을 들 수 있다.

[0312] 이 발명의 GITR ABP를 제조하는 데 사용되는 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 시판되는 배지, 예컨대, 예를 들어, 햄 (Ham's) F10, 최소 필수 배지 (Minimal Essential Medium) (MEM), RPMI-1640, 및 둘베코 변형 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM)는 숙주 세포를 배양하는 데 적합하다. 또한, 문헌 [Ham et al., *Meth. Enz.*, 1979, 58:44]; [Barnes et al., *Anal. Biochem.*, 1980, 102:255]; 및 미국 특허 제4,767,704호, 제4,657,866호, 제4,927,762호, 제4,560,655호, 및 제5,122,469호; 또는 WO 90/03430 및 WO 87/00195에 기재된 배지 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 상기 참고문헌의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0313] 이들 배지 중 임의의 것은 필요에 따라 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (예컨대 인슐린, 트랜스페린, 또는 표피 성장 인자), 염 (예컨대 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘, 및 포스페이트), 완충제 (예컨대 HEPES), 뉴클레오티드 (예컨대 아데노신 및 티미딘), 항생제, 흔적량 원소 (통상적으로 마이크로몰 범위의 최종 농도로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨), 및 글루코스 또는 등가의 에너지 공급원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요한 보충물은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있을 적절한 농도로 포함될 수 있다.

[0314] 배양 조건, 예컨대 온도, pH 등은 발현을 위해 선택되는 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 것들이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0315] 재조합 기법을 사용하는 경우, ABP는 주변세포질 공간에서 세포내로 생성되거나, 배지 내로 직접적으로 분비될 수 있다. ABP가 세포내로 생성되는 경우, 제1 단계로서, 숙주 세포 또는 용해된 단편 중 어느 하나인 미립자 데브리스는 예를 들어, 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. 예를 들어, 카터 (Carter) 등 (*Bio/Technology*, 1992, 10:163-167, 그 전문이 참조로 포함됨)은 이. 콜라이의 주변세포질 공간으로 분비된 ABP를 단리하는 절차를 기재한다. 간략하게, 세포 페이스트를 아세트산나트륨 (pH 3.5), EDTA, 및 페닐메틸술포닐플루오라이드 (PMSF)의 존재 하에서 약 30분에 걸쳐 해동시킨다. 세포 데브리스는 원심분리에 의해 제거될 수 있다.

[0316] 일부 실시양태에서, ABP는 무세포 시스템에서 생성된다. 일부 측면에서, 무세포 시스템은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Yin et al., *mAbs*, 2012, 4:217-225]에 기재된 바와 같은 시험관내 전사 및 번역 시스템이다. 일부 측면에서, 무세포 시스템은 진핵생물 세포로부터의 또는 원핵생물 세포로부터의 무세포 추출물을 이용한다. 일부 측면에서, 원핵생물 세포는 이. 콜라이이다. ABP의 무세포 발현은 예를 들어, ABP가 불용성 응집체로서 세포에서 축적되는 경우, 또는 주변세포질 발현으로부터의 수율이 낮은 경우 유용할 수 있다.

[0317] ABP가 배지 내로 분비되는 경우, 이러한 발현 시스템으로부터의 상청액을 일반적으로 먼저 시판되는 단백질 농축 필터, 예를 들어, 아미콘 (Amicon)® 또는 밀리포어 (Millipore)® 펠콘 (Pellcon)® 한외여과 유닛을 사용하여 농축시킨다. 프로테아제 억제제, 예컨대 PMSF는 단백질분해를 억제하기 위해 상기 단계 중 임의의 것에 포함될 수 있으며, 항생제는 우발적인 오염물의 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.

[0318] 세포로부터 제조된 ABP 조성물은 예를 들어, 수산화인회석 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 및 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있으며, 친화도 크로마토그래피가 특히 유용한 정제 기법이다. 친화도 리간드로서 단백질 A의 적합성은 ABP에 존재하는 임의의 이뮤노글로불린 Fc 도메인의 종 및 이소형에 의존한다. 단백질 A는 인간 γ1, γ2, 또는 γ4 중쇄를 포함하는 ABP를 정제하는 데 사용될 수 있다 (문헌 [Lindmark et al., *J. Immunol. Meth.*, 1983, 62:1-13], 그 전문이 참조로 포함됨). 단백질 G는 모든 마우스 이소형에 및 인간 γ3에 유용하다 (문헌 [Guss et al., *EMBO J.*, 1986, 5:1567-1575], 그 전문이 참조로 포함됨).

[0319] 친화도 리간드가 부착되는 매트릭스는 대부분 아가로스이지만, 다른 매트릭스는 이용가능하다. 기계적으로 안정한 매트릭스, 예컨대 제어된 기공 유리 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠은 아가로스로 달성될 수 있는 것보다 더

빠른 유속 및 더 짧은 프로세싱 시간을 허용한다. ABP가 C_{H3} 도메인을 포함하는 경우, 베이커본드 (BakerBond) ABX® 수지는 정제에 유용하다.

[0320] 단백질 정제를 위한 다른 기법, 예컨대 이온-교환 컬럼 상의 분획화, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 상의 크로마토그래피, 헤파린 세파로스 (Sepharose)® 상의 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 및 황산암모늄 침전은 또한 이용가능하며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적용될 수 있다.

[0321] 임의의 예비 정제 단계(들) 후에, 관심의 ABP 및 오염물을 포함하는 혼합물을 일반적으로 저 염 농도 (예를 들어, 약 0 내지 약 0.25 M 염)에서 수행되는 약 2.5 내지 약 4.5의 pH에서 용리 완충제를 사용한 저 pH 소수성 상호작용 크로마토그래피로 처리할 수 있다.

[0322] **검정**

[0323] 관련 기술분야에 공지된 다양한 검정은 본원에서 제공된 GITR ABP를 확인하고 특징화하는 데 사용될 수 있다.

[0324] **1.18. 결합, 경쟁, 및 에피토프 지도화 검정**

[0325] 본원에서 제공된 ABP의 특이적 항원-결합 활성은 본 개시내용의 다른 곳에 기재된 바와 같이 SPR, BLI, 및 RIA를 사용하는 것을 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 평가될 수 있다. 추가적으로, 항원-결합 활성은 ELISA 검정 및 웨스턴 블롯 검정에 의해 평가될 수 있다.

[0326] 2개의 ABP, 또는 ABP 및 또다른 분자 (예를 들어, GITRL) 사이의 경쟁을 측정하기 위한 검정은 본 개시내용의 다른 곳에, 및 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y]에 기재되어 있다.

[0327] 본원에서 제공된 ABP가 결합하는 에피토프를 지도화하기 위한 검정은 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Morris "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66, 1996, Humana Press, Totowa, N.J.]에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 펩티드 경쟁에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 질량 분광법에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 에피토프는 결정학에 의해 결정된다.

[0328] **1.19. GITR 효능작용 검정**

[0329] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 GITR에 대한 효능제 활성을 갖는 ABP를 확인하고 특징화하기 위해 스크리닝된다. 임의의 적합한 검정은 이러한 ABP를 확인하거나 특징화하는 데 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 검정은 이펙터 T 세포를 본원에서 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 이펙터 T 세포에 의해 분비되는 시토카인의 양을 측정한다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-2Rα, IL-2, IL-8, IFNɣ, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 시토카인은 sCD40L, VEGF, TNF-β, TNF-α, TGF-α, RANTES, PDGF-AB/BB, PDGF-AA, MIP-1β, MIP-1α, MDC (CCL22), MCP-3, MCP-1, IP-10, IL-17A, IL-15, IL-13, IL-12 (p70), IL-12 (p40), IL-10, IL-9, IL-8, IL-7, IL-6, IL-5, IL-4, IL-3, IL-2, IL-2Rα, IL-1RA, IL-1β, IL-1α, IFNɣ, IFNα2, GRO, GM-CSF, G-CSF, 프락탈킨, Flt-3 리간드, FGF-2, 에오탁신, EGF, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0330] 일부 실시양태에서, 이펙터 세포는 CD3의 효능제로 공동-자극되어 이펙터 세포에 의한 시토카인의 분비를 촉진시킨다. 일부 측면에서, CD3 효능제는 준최대 수준으로 제공된다.

[0331] 일부 실시양태에서, 기능적 검정, 예컨대 실시예 2에 보다 상세하게 기재되는 HT1080 또는 저캇 세포-기재 검정이 사용된다. 추가의 검정은 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Wyzgol et al., *J Immunol* 2009; 183:1851-1861]에 기재되어 있다.

[0332] 일부 측면에서, 이러한 검정은 이펙터 T 세포를 본원에서 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 이펙터 T 세포의 증식을 측정할 수 있다. 일부 측면에서, 이펙터 T 세포의 증식은 염료 (예를 들어, 카르복시플루오레세인 디아세테이트 숙신이미딜 에스테르; CFSE)의 희석에 의해, 3중수소화된 티미딘 흡수에 의해, 발광 세포 생존력 검정에 의해, 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 검정에 의해 측정된다.

[0333] 일부 측면에서, 이러한 검정은 조절성 T 세포를 본원에서 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 조절성 T 세포의 분화, 시토카인 생산, 생존력 (예를 들어, 생존), 증식, 또는 억제 활성을 측정할 수 있다.

[0334] 일부 측면에서, 이러한 검정은 NK 세포를 본원에서 제공된 ABP와 접촉시킨 후에 NK 세포의 세포독성 활성을 측정할 수 있다. 일부 측면에서, NK 세포의 세포독성 활성은 표적 세포 (예를 들어, K562 세포주)의 NK-매개된

살해를 정량화하는 세포독성 검정을 사용하여 측정된다. 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [Jang et al., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2012, 42:42-49]을 참조한다.

[0335] GITR 효능작용을 측정하기 위한 추가의 검정은 실시예를 비롯한 본 개시내용의 다른 곳에 기재되어 있으며, 관련 기술분야에 공지되어 있다. 통상의 기술자는 GITR 효능작용을 평가하기 위한 적절한 검정을 용이하게 선택할 수 있다.

[0336] **1.20. 이펙터 기능에 대한 검정**

[0337] 본원에서 제공된 ABP의 이펙터 기능은 문헌 [Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.*, 1991, 9:457-492]; 미국 특허 제5,500,362호, 제5,821,337호; 문헌 [Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1986, 83:7059-7063]; [Hellstrom et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1985, 82:1499-1502]; [Bruggemann et al., *J. Exp. Med.*, 1987, 166:1351-1361]; [Clynes et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 1998, 95:652-656]; WO 2006/029879; WO 2005/100402; 문헌 [Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods*, 1996, 202:163-171]; [Cragg et al., *Blood*, 2003, 101:1045-1052]; [Cragg et al. *Blood*, 2004, 103:2738-2743]; 및 [Petkova et al., *Int'l. Immunol.*, 2006, 18:1759-1769]에 기재된 것들을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 다양한 시험관내 및 생체내 검정을 사용하여 평가될 수 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0338] **제약 조성물**

[0339] 본원에서 제공된 ABP는 임의의 적절한 제약 조성물로 제형화되고, 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 투여 경로로는 동맥내, 진피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 비내, 비경구, 폐, 및 피하 경로를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0340] 또다른 측면에서, 본원에서 제공된 항-인간 GITR 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 복수 종류를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 예를 들어, 제약 조성물은 번역후 변형을 겪지 않은 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 및 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 번역후 변형으로부터 유래된 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0341] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 (1) 내지 (4)로부터 선택되는 항-인간 GITR 항체 중 적어도 2가지 종류를 포함한다: (1) 항-인간 GITR 항체는 서열식별번호: 7로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함함; (2) 항-인간 GITR 항체는 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형된 서열식별번호: 7로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함함; (3) 항-인간 GITR 항체는 서열식별번호: 7의 위치 1에서의 Q 내지 위치 686에서의 G의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함함; 및 (4) 항-인간 GITR 항체는 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형된 서열식별번호: 7의 위치 1에서의 Q 내지 위치 686에서의 G의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8의 4개의 경쇄를 포함함.

[0342] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 서열식별번호: 7로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함하는 항-인간 GITR 항체; 및 위치 1에서의 Q가 피로글루타메이트로 변형된 서열식별번호: 7의 위치 1에서의 Q 내지 위치 686에서의 G의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 2개의 중쇄 및 서열식별번호: 8로 이루어진 4개의 경쇄를 포함하는 항-인간 GITR 항체, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0343] 제약 조성물은 1종 이상의 제약 부형제를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 제약 부형제가 사용될 수 있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적합한 제약 부형제를 선택할 수 있다. 따라서, 하기 제공되는 제약 부형제는 예시적이며, 제한이 아닌 것으로 의도된다. 추가의 제약 부형제로는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009)]에 기재된 것들을 들 수 있다.

[0344] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 발포 방지제를 포함한다. 임의의 적합한 발포 방지제가 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 발포 방지제는 알콜, 에테르, 오일, 왁스, 실리콘, 계면활성제, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 발포 방지제는 광물유, 식물유, 에틸렌 비스 스테아르아미드, 파라핀 왁스, 에스테르 왁스, 지방 알콜 왁스, 장쇄 지방 알콜, 지방산 비누, 지방산 에스테르, 규소 글리콜, 플루오로실리콘, 폴리에틸렌 글리콜-폴리프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리디메틸실록산-이산화규소, 에테르, 옥틸 알콜, 카프릴 알콜, 소르비탄 트리올레에이트, 에틸 알콜, 2-에틸-헥산올, 디메티콘, 올레일 알콜, 시메티콘, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0345] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 공용매를 포함한다. 공용매의 예시적인 예로는 에탄올, 폴리(에틸렌) 글리

콜, 부틸렌 글리콜, 디메틸아세트아미드, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 및 이들의 조합을 들 수 있다.

[0346] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 완충제를 포함한다. 완충제의 예시적인 예로는 아세테이트, 보레이트, 카르보네이트, 락테이트, 말레이트, 포스페이트, 시트레이트, 히드록시드, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 글리신, 메티오닌, 구아 검, 모노나트륨 글루타메이트, 및 이들의 조합을 들 수 있다.

[0347] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 담체 또는 충전제를 포함한다. 담체 또는 충전제의 예시적인 예로는 락토스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 키토산, 스테아르산, 크산탄 검, 구아 검, 및 이들의 조합을 들 수 있다.

[0348] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 예시적인 예로는 *d*-알파 토코페롤, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 도쿠세이트 나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노올레에이트, 라우르산, 마크로골 15 히드록시스테아레이트, 미리스틸 알콜, 인지질, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시글리세리드, 나트륨 라우릴 술페이트, 소르비탄 에스테르, 비타민 E 폴리에틸렌(글리콜) 숙시네이트, 및 이들의 조합을 들 수 있다.

[0349] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 케이킹 방지제를 포함한다. 케이킹 방지제의 예시적인 예로는 인산칼슘 (3염기성), 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 산화마그네슘, 및 이들의 조합을 들 수 있다.

[0350] 제약 조성물과 함께 사용될 수 있는 다른 부형제로는 예를 들어, 알부민, 항산화제, 항박테리아제, 항진균제, 생체흡수성 중합체, 킬레이트화제, 제어 방출제, 희석제, 분산제, 용해 증진제, 유화제, 겔화제, 연고 베이스, 침투 증진제, 보존제, 가용화제, 용매, 안정화제, 당, 및 이들의 조합을 들 수 있다. 이들 작용제의 각각의 구체적인 예는 예를 들어, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌 [*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009)]에 기재되어 있다.

[0351] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 용매를 포함한다. 일부 측면에서, 용매는 염수 용액, 예컨대 멸균 등장성 염수 용액 또는 덱스트로스 용액이다. 일부 측면에서, 용매는 주사용수이다.

[0352] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 미립자 형태, 예컨대 미세입자 또는 나노입자이다. 미세입자 및 나노입자는 임의의 적합한 물질, 예컨대 중합체 또는 지질로부터 형성될 수 있다. 일부 측면에서, 미세입자 또는 나노입자는 미셀, 리포솜, 또는 폴리머솜이다.

[0353] 추가로, 물이 일부 ABP의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, ABP를 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태가 본원에서 제공된다.

[0354] 본원에서 제공된 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습기 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스 및 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 1종의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 제조, 패키징, 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습기와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우 무수일 수 있다.

[0355] 무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 이들이 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에의 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 패키징될 수 있다. 적합한 패키징의 예로는 기밀하게 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0356] **1.21. 비경구 투여 형태**

[0357] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 비경구 투여 형태로서 제형화된다. 비경구 투여 형태는 피하, 정맥내 (주입 및 볼루스 주사를 포함함), 근육내, 및 동맥내를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 그들의 투여가 전형적으로 오염물에 대한 대상체의 자연 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여 형태는 전형적으로 멸균성이거나, 대상체에게 투여하기 전에 멸균될 수 있다. 비경구 투여 형태의 예로는 주사가 용이한 용액, 제약상 허용되는 주사용 비히클에 용해되거나 현탁되기 용이한 건조 (예를 들어, 동결건조된) 생성물, 주사가 용이한 현탁액, 및 에멀젼을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0358] 비경구 투여 형태를 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예로는 주사용수 USP; 수성 비히클, 예컨대, 염화나트륨 주사, 링거 주사, 덱스트로스 주사, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사, 및 락테이트화된 링거 주사 (그러나, 이에 제한되지는 않음); 수혼화성 비히클,

예컨대, 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜 (그러나, 이에 제한되지는 않음); 및 비-수성 비히클, 예컨대 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트 (그러나, 이에 제한되지는 않음)를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0359] 본원에 개시된 ABP 중 1종 이상의 용해도를 증가시키는 부형제는 또한 비경구 투여 형태 내로 혼입될 수 있다.

[0360] 일부 실시양태에서, 비경구 투여 형태는 동결건조된다. 예시적인 동결건조된 제형은 예를 들어, 미국 특허 제6,267,958호 및 제6,171,586호; 및 WO 2006/044908에 기재되어 있으며; 이들의 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0361] **투여량 및 단위 투여 형태**

[0362] 인간 치료제에서, 의사는 그가 예방적 또는 치유적 치료에 따라 및 치료되는 대상체에 특이적인 연령, 중량, 상태 및 다른 인자에 따라 가장 적절하다고 간주하는 약용량을 결정할 것이다.

[0363] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 제약 조성물 또는 단일 단위 투여 형태이다. 본원에서 제공된 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 1종 이상의 예방적 또는 치료적 ABP의 예방학적 또는 치료 유효량을 포함한다.

[0364] 장애 또는 그의 1종 이상의 증상의 예방 또는 치료에 유효할 것인 ABP 또는 조성물의 양은 질환 또는 상태의 성질 및 중증도, 및 ABP가 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 빈도 및 투여량은 또한 투여되는 구체적인 요법 (예를 들어, 치료제 또는 예방제), 장애, 질환, 또는 상태의 중증도, 투여 경로, 뿐만 아니라 대상체의 연령, 신체, 중량, 반응, 및 과거 의학적 병력에 따라 각각의 대상체에 특이적인 인자에 따라 다양할 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

[0365] 특정 실시양태에서, 조성물의 예시적인 용량으로는 대상체 또는 샘플 중량의 킬로그램 당 ABP의 밀리그램 또는 마이크로그램 양 (예를 들어, 킬로그램 당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램 당 약 25 밀리그램, 또는 킬로그램 당 약 100 마이크로그램 내지 킬로그램 당 약 10 밀리그램)을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 장애, 또는 그의 1종 이상의 증상을 예방하거나, 치료하거나, 관리하거나, 개선시키기 위해 투여되는, ABP의 중량에 기초한 본원에서 제공된 ABP의 투여량은 대상체의 체중의 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 또는 40 mg/kg 이상이다.

[0366] 용량은 적합한 스케줄에 따라, 예를 들어 매주, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 3 또는 4주마다 1회 투여되는 항체는 1 또는 2주마다 투여되는 항체보다 더 높은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그 후에 투여되는 유지 용량보다 더 높은 로딩 용량이 투여된다. 일부의 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것인 바와 같이, 본원에 개시된 범위 밖의 ABP의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 더욱이, 임상의 또는 치료하는 의사는 대상체 반응과 함께 요법을 중단하거나, 조정하거나, 종결하는 방법 및 시기를 알 것이다.

[0367] 상이한 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 공지될 것인 바와 같이, 상이한 질환 및 상태에 대해 적용가능할 수 있다. 유사하게, 이러한 장애를 예방하거나, 관리하거나, 치료하거나, 개선시키는 데 충분하지만, 본원에서 제공된 ABP와 연관된 유해 효과를 유발하는 데 불충분하거나, 감소시키는 데 충분한 양은 또한 본원에서 제공된 투여량 양 및 용량 빈도 스케줄에 의해 포괄된다. 또한, 대상체가 본원에서 제공된 조성물의 다중 투여량이 투여되는 경우, 투여량의 전부가 동일할 필요는 없다. 예를 들어, 대상체에게 투여되는 투여량은 조성물의 예방 또는 치료 효과를 개선시키기 위해 증가될 수 있거나, 이는 특정 대상체가 경험하고 있는 1종 이상의 부작용을 감소시키기 위해 감소될 수 있다.

[0368] 특정 실시양태에서, 치료 또는 예방은 본원에서 제공된 ABP 또는 조성물의 1개 이상의 로딩 용량으로 개시한 후, 1개 이상의 유지 용량이 이어질 수 있다.

[0369] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP 또는 조성물의 용량은 대상체의 혈액 또는 혈청 중 ABP의 안정-상태 농도를 달성하도록 투여될 수 있다. 안정-상태 농도는 통상의 기술자에게 이용가능한 기법에 따른 측정에 의해 결정될 수 있거나, 대상체의 신체적 특징, 예컨대 신장, 중량 및 연령에 기초할 수 있다.

[0370] 특정 실시양태에서, 동일한 조성물의 투여는 반복될 수 있으며, 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월, 또는 6개월만큼 분리될 수 있다.

[0371] 본 개시내용의 다른 곳에서 보다 상세하게 논의된 바와 같이, 본원에서 제공된 ABP는 임의로 질환 또는 장애를

예방하거나 치료하는 데 유용한 1종 이상의 추가의 작용제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 추가의 작용제의 유효량은 제형에 존재하는 ABP의 양, 장애 또는 치료의 유형, 및 관련 기술분야에 공지되거나 본원에 기재된 다른 인자에 의존할 수 있다.

[0372] **치료 적용**

[0373] 치료 적용을 위해, 본 발명의 ABP는 포유동물, 일반적으로 인간에게 제약상 허용되는 투여 형태, 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것들 및 상기 논의된 것들로 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 ABP는 인간에게 볼루스로서 또는 시간의 기간에 걸친 연속 주입에 의해 정맥내로, 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 윤활막내, 경막내, 또는 종양내 경로에 의해 투여될 수 있다. ABP는 또한 국소적 뿐만 아니라 전신적 치료 효과를 발휘하기 위해 종양주변, 병변내, 또는 병변주변 경로에 의해 적합하게 투여된다. 복강내 경로는 예를 들어, 난소 종양의 치료에서 특히 유용할 수 있다.

[0374] 본원에서 제공된 ABP는 GITR을 포함하는 임의의 질환 또는 상태의 치료에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 항-GITR ABP로의 치료로부터 유익을 얻을 수 있는 질환 또는 상태이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 종양이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 세포 증식성 장애이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암이다.

[0375] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 의약으로서 사용하기 위해 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 의약의 제작 또는 제조에 사용하기 위해 제공된다. 일부 실시양태에서, 의약은 항-GITR ABP로부터 유익을 얻을 수 있는 질환 또는 상태의 치료를 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 종양이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 세포 증식성 장애이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 암이다.

[0376] 임의의 적합한 암은 본원에서 제공된 ABP로 치료될 수 있다. 예시적인 적합한 암으로는 예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 부신피질선 암종, 항문암, 충수암, 별아교세포종, 기저 세포암종, 뇌 종양, 담관암, 방광암, 골암, 유방암, 기관지 종양, 미지의 1차 기원의 암종, 심장 종양, 자궁경부암, 척삭종, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 관상 암종, 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경모세포종, 섬유성 조직구종, 유잉 육종, 안암, 생식 세포 종양, 담낭암, 위암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 위 종양, 임신 영양막 질환, 신경아교종, 두경부암, 간세포암, 조직구증, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 도세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 입술구강암, 간암, 상피내 소엽 암종, 폐암, 마크로글로불린혈증, 악성 섬유성 조직구종, 흑색종, 머켈 세포 암종, 중피종, 잠재 원발성을 갖는 전이성 편평 경부암, *NUT* 유전자와 관련된 중간선 관 암종, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발 골수종, 균상 식육종, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식성 신생물, 비강 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-소세포 폐암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포암, 신우요관암, 망막모세포종, 간상 종양, 타액선암, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 척수종양, 위암, T-세포 림프종, 기형 종양, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 외음부암, 및 윌름스 종양을 들 수 있다.

[0377] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 질환 또는 상태는 암이다.

[0378] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체의 표적 세포에서 GITR을 다량체화하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0379] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체의 표적 세포에서 GITR에 대해 효능작용하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP에 의한 GITR의 효능작용은 표적 세포에 의한 IL-2Rα, IL-2, IL-8, 및/또는 IFNγ의 증가된 분비를 초래한다.

[0380] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체의 표적 세포에서 NF-κB 활성을 조정하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0381] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체의 표적 세포에서 IκB의 분해를 조정하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0382] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체의 표적

세포에서 MAPK 경로를 활성화시키는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP에 의해 활성화되는 MAPK 경로의 성분으로는 p38, JNK, 및 ERK 중 1종 이상을 들 수 있다.

[0383] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 이펙터 T 세포의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시키는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 이펙터 T 세포는 CD4+ 이펙터 T 세포이다. 일부 측면에서, 이펙터 T 세포는 CD8+ 이펙터 T 세포이다.

[0384] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 무효화하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포는 CD4+CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포이다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포는 CD8+CD25+ 조절성 T 세포이다.

[0385] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 조절성 T 세포의 발생의 빈도 또는 분포를 변경시키는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포의 빈도는 감소된다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포의 빈도는 특정 조직에서 감소된다. 일부 측면에서, 조절성 T 세포의 종양내 축적이 감소되어 이펙터 T 세포 대 조절성 T 세포의 보다 바람직한 비를 초래하고, CD8+ T 세포 활성을 향상시킨다.

[0386] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 자연 살해 (NK) 세포의 활성을 증가시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0387] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 수지상 세포의 활성을 증가시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0388] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 B 세포의 활성을 증가시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0389] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 향상시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0390] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 종양의 발병을 지연시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0391] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 암의 발병을 지연시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0392] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 종양의 크기를 감소시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0393] 일부 실시양태에서, 유효량의 본원에서 제공된 ABP를 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 전이의 수를 감소시키는 방법이 본원에서 제공된다.

[0394] **조합 요법**

[0395] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP는 적어도 1종의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 임의의 적합한 추가의 치료제는 본원에서 제공된 ABP와 함께 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 추가의 치료제는 방사선, 세포독성제, 화학치료제, 세포정지제, 항-호르몬제, EGFR 억제제, 면역자극제, 항-혈관신생제, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0396] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 면역자극제를 포함한다.

[0397] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 면역 세포의 억제성 수용체, 또는 그의 리간드의 신호전달을 차단하는 작용제이다. 일부 측면에서, 억제성 수용체 또는 리간드는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, NRP-1, LAG-3, Tim3, TIGIT, 뉴리틴, BTLA, KIR, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 작용제는 펨브롤리주맙 (항-PD-1), 니볼루맙 (항-PD-1), 아테졸리주맙 (항-PD-L1), 이필리무맙 (항-CTLA-4), 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0398] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 면역 세포의 공동-자극성 수용체의 효능제이다. 일부 측면에서, 공동-자극성 수용체는 OX40, ICOS, CD27, CD28, 4-1BB, 또는 CD40으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 효능제는 항체이다.

[0399] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 시토카인이다. 일부 측면에서, 시토카인은 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15,

IL-21, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0400] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 종양용해 바이러스이다. 일부 측면에서, 종양용해 바이러스는 단순 포진 바이러스, 소수포 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 우두 바이러스, 및 마라바 바이러스로부터 선택된다.

[0401] 일부 실시양태에서, 면역자극제는 키메라 항원 수용체를 갖는 T 세포 (CAR-T 세포)이다. 일부 실시양태에서, 면역자극제는 이중- 또는 다중-특이적 T 세포 지정된 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역자극제는 항-TGF-β 항체이다. 일부 실시양태에서, 면역자극제는 TGF-β 트랩이다.

[0402] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 종양 항원에 대한 백신이다. 임의의 적합한 항원은 그것이 본원에서 제공된 방법에 의해 치료되는 종양에 존재하는 한, 백신에 의해 표적화될 수 있다. 일부 측면에서, 종양 항원은 정상 조직에서의 그의 발현 수준에 비해 과발현된 종양 항원이다. 일부 측면에서, 종양 항원은 암 고환 항원, 분화 항원, NY-ESO-1, MAGE-A1, MART, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0403] 추가의 치료제의 추가의 예로는 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀 또는 도세탁셀); 백금제 (예를 들어, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 및/또는 시스플라틴); 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 에토포시드, 및/또는 미토크산트론); 폴린산 (예를 들어, 류코보린); 또는 뉴클레오시드 대사 억제제 (예를 들어, 플루오로우라실, 카페시타빈, 및/또는 겜시타빈)를 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 폴린산, 5-플루오로우라실, 및/또는 옥살리플라틴이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 5-플루오로우라실 및 이리노테칸이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 탁산 및 백금제이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 페메트렉세이트이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 표적화된 치료제, 예컨대 EGFR, RAF 또는 MEK-표적화된 작용제이다.

[0404] 추가의 치료제는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제는 동일한 제약 조성물에 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제는 상이한 제약 조성물에 포함된다.

[0405] 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제가 상이한 제약 조성물에 포함되는 실시양태에서, ABP의 투여는 추가의 치료제의 투여 전에, 동시에, 및/또는 후에 일어날 수 있다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제의 투여는 서로의 약 1개월 내에 일어난다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제의 투여는 서로의 약 1주 내에 일어난다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제의 투여는 서로의 약 1일 내에 일어난다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제의 투여는 서로의 약 12시간 내에 일어난다. 일부 측면에서, 본원에서 제공된 ABP 및 추가의 치료제의 투여는 서로의 약 1시간 내에 일어난다.

[0406] **진단 방법**

[0407] 또한, 대상체로부터의 세포 상의 GITR의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 예를 들어, 본원에서 제공된 ABP로의 치료에 대한 반응성을 예측하고 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0408] 일부 실시양태에서, 혈액 샘플을 대상체로부터 얻고, GITR을 발현하는 세포의 분획을 측정한다. 일부 측면에서, 이러한 세포에 의해 발현되는 GITR의 상대량이 측정된다. GITR을 발현하는 세포의 분획 및 이러한 세포에 의해 발현되는 GITR의 상대량은 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유동 세포측정은 이러한 측정을 하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 형광 보조 세포 분류 (FACS)는 이러한 측정을 하는 데 사용된다. 말초 혈액에서의 GITR의 발현을 평가하는 방법에 대해서는 문헌 [Li et al., *J. Autoimmunity*, 2003, 21:83-92]을 참조한다.

[0409] **키트**

[0410] 또한, 본원에서 제공된 ABP를 포함하는 키트가 제공된다. 키트는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료, 예방, 및/또는 진단에 사용될 수 있다.

[0411] 일부 실시양태에서, 키트는 용기 및 용기 상의 또는 그에 결합된 라벨 또는 패키지 삽입물을 포함한다. 적합한 용기로는 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 및 IV 용액 백을 들 수 있다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 그것만으로인, 또는 또다른 조성물과 조합되는 경우, 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유효한 조성물을 보유한다. 용기는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다. 예를 들어, 용기가 정맥내 용액 백 또는 바이알인 경우, 이는 바늘에 의해 천공될 수 있는 포트를 가질 수 있다. 조

성물 중의 적어도 1종의 활성제는 본원에서 제공된 ABP이다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 선택된 상태를 치료하는 데 사용됨을 지시한다.

[0412] 일부 실시양태에서, 키트는 (a) 그 안에 함유된 본원에서 제공된 ABP를 포함하는 제1 조성물을 갖는 제1 용기; 및 (b) 그 안에 함유된 추가의 치료제를 포함하는 제2 조성물을 갖는 제2 용기를 포함한다. 본 발명의 이 실시양태에서의 키트는 조성물이 특정 상태를 치료하는 데 사용될 수 있음을 지시하는 패키지 삽입물을 더 포함할 수 있다.

[0413] 대안적으로, 또는 추가적으로, 키트는 제약상-허용되는 부형제를 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 더 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 부형제는 완충제이다. 키트는 필터, 바늘, 및 주사기를 비롯한 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 더 포함할 수 있다.

[0414] **다른 예시적인 실시양태**

[0415] 하기 제공된 실시양태는 비-제한적이며, 본 개시내용 전반에 걸쳐 기재된 것들 외에도, 본 발명의 특정 실시양태 및 측면의 예시로서 제공된다.

[0416] **실시양태 1:** 인간 GITR 및/또는 인간 GITR 복합체에 특이적으로 결합하며, 하기 중 적어도 하나가 가능한 ABP: a) GITR에의 결합에 대해 GITRL과 교차-경쟁함; b) 인간 세포 내로 내재화될 수 있음; c) 이펙터 T 세포의 억제를 억제함; d) 이펙터 T 세포의 조절성 T 세포 억제를 억제함; e) 조직에서 또는 순환에서 조절성 T 세포의 수를 감소시킴; f) 이펙터 T 세포를 활성화시킴; g) GITR을 GITR 복합체로 회합시킴; h) 인간 GITR 및/또는 GITR 복합체의 활성을 조정함.

[0417] **실시양태 2:** ABP가 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 것인 실시양태 1의 ABP: a) 모노클로날 항체임; b) 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체임; c) 다중특이적 또는 다가 항체, 예를 들어, 4가 항체임; d) N-말단 또는 C-말단에 적어도 1개의 Fab를 포함함; e) IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 유형의 것임; f) 항원-결합 항체 단편임; g) Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, 또는 Fv 단편임; h) 이중특이적 항체, 디아바디, 단일 쇄 항체, 단일 도메인 항체, V_H 도메인 항체, 또는 나노바디임.

[0418] **실시양태 3:** ABP가 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 것인 실시양태 1의 ABP: a) 서열식별번호: 1 내지 2의 인간 GITR 폴리펩티드 또는 그의 변이체에, 또는 다르게는 본원에서 제공된 바와 같이, 약 20 nM 미만의 K_D로 결합함; 또는 b) 서열식별번호: 3의 시노몰거스 GITR 폴리펩티드 또는 그의 변이체에, 또는 다르게는 본원에서 제공된 바와 같이, 약 200 nM 미만의 K_D로 결합함.

[0419] **실시양태 4:** 인간 GITR 상의 제1 항체 인식 도메인에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인 및 인간 GITR 상의 제2 항체 인식 도메인에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 도메인을 포함하며, 제1 항체 인식 도메인 및 제2 항체 인식 도메인이 동일하지 않은 것인 실시양태 1의 ABP.

[0420] **실시양태 5:** 정상 인간 단백질 유사 인간 혈청 알부민-이중특이적 분자에 연결된 DVD-Ig™ 분자, BiTe® 분자, DART™ 분자, 듀오바디® 분자, scFv/디아바디-IgG 분자, 교차 다중특이적 분자, 2-인-1 이중특이적 분자, 놉-인-홀 다중특이적 분자, Fab+IgG 분자, CovX-바디 분자, 아피바디 분자, scFv/디아바디-CH2/CH3 이중특이적 분자, IgG-비-Ig 단백질 스캐폴드-기재 다중특이적 분자, 피노머® 분자, Fcab™ 분자, 탠드Ab®, 자이바디™, 및 scFV/디아바디로 이루어진 군으로부터 선택되는 포맷의 이중특이적 결합 단백질을 포함하는 실시양태 4의 ABP.

[0421] **실시양태 6:** 제1 항원-결합 도메인이 약 20 nM 미만의 K_D를 가지며 인간 GITR에 대해 효능작용할 수 있고, 제2 항원-결합 도메인이 약 100 nM 미만의 K_D를 갖는 것인 실시양태 4의 ABP.

[0422] **실시양태 7:** 인간 GITR에의 결합에 대해 참조 ABP와 경쟁하거나 경쟁할 수 있으며, 참조 ABP가 실시양태 1의 ABP인 ABP.

[0423] **실시양태 8:** ABP 및 참조 항체가 인간 GITR에의 결합에 대해 교차-경쟁하거나 교차-경쟁할 수 있는 것인 실시양태 7의 ABP.

[0424] **실시양태 9:** 인간 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 불변 영역 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함하며, 불변 영역 변이체가 20개 이하의 변형된 아미노산 치환을 포함하고, 0 내지 20개 이하의 변형된 아미노산 치환이 보존적 아미노산 치환인 실시양태 1의 ABP.

[0425] **실시양태 10:** 인간 GITRL에의 결합에 대해 GITR 단백질과 경쟁하거나 경쟁할 수 있는 실시양태 1의 ABP.

[0426] **실시양태 11:** GITR 신호전달을 리간드-독립적 방식으로 활성화시킬 수 있는 실시양태 1의 ABP.

[0427] **실시양태 12:** GITR 및 GITRL의 리간드-의존적 결합을 향상시킬 수 있는 실시양태 1의 ABP.

[0428] **실시양태 13:** 제약상 허용되는 담체 중 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나의 ABP를 포함하는 제약 조성물.

[0429] **실시양태 14:** 인간 GITR 상의 제1 항체 인식 도메인에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인 및 인간 GITR 상의 제2 항체 인식 도메인에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 도메인을 포함하며, 제1 항체 인식 도메인 및 제2 항체 인식 도메인이 동일하지 않은 것인 이중특이적 항체.

[0430] **실시양태 15:** 제1 항체 인식 도메인 및 제2 항체 인식 도메인이 인간 GITR의 세포외 도메인에 존재하는 것인 실시양태 14의 이중특이적 항체.

[0431] **실시양태 16:** 제1 항체 인식 도메인 및 제2 항체 인식 도메인이 적어도 2종의 인간 GITR 단백질을 기능적 복합체로 회합시킬 수 있는 것인 실시양태 14의 이중특이적 항체.

[0432] **실시양태 17:** 인간 GITR 단백질 또는 적어도 2종의 GITR 단백질을 포함하는 인간 GITR 복합체 상의 제1 항체 인식 도메인에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인을 포함하며, 하기 중 적어도 하나가 가능한 복합체화 ABP: a) GITR에의 결합에 대해 GITRL과 교차-경쟁함; b) 인간 세포 내로 내재화될 수 있음; c) 이펙터 T 세포의 억제를 억제함; d) 이펙터 T 세포의 조절성 T 세포 억제를 억제함; e) 조직에서 또는 순환에서 조절성 T 세포의 수를 감소시킴; f) 이펙터 T 세포를 활성화시킴; g) GITR을 GITR 복합체로 회합시킴; h) 인간 GITR 및/또는 GITR 복합체의 활성을 조정함.

[0433] **실시양태 18:** 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 ABP 또는 실시양태 14 내지 16 중 어느 하나에 따른 이중특이적 항체 또는 실시양태 17의 복합체화 ABP를 코딩하는 단리된 핵산.

[0434] **실시양태 19:** 실시양태 18에 따른 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0435] **실시양태 20:** 실시양태 19의 벡터를 포함하는 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포.

[0436] **실시양태 21:** 실시양태 18에 따른 핵산을 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포에서 발현시키는 단계, 및 상기 세포 또는 세포 배양 상청액으로부터 상기 단백질을 회수하는 단계를 포함하는, 재조합 단백질의 제조 방법.

[0437] **실시양태 22:** 암을 앓고 있거나 염증성 질환을 앓고 있는 대상체에게 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 ABP 또는 실시양태 14 내지 16 중 어느 하나에 따른 이중특이적 항체 또는 실시양태 17의 복합체화 ABP를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

[0438] **실시양태 23:** 대상체에게 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 ABP 또는 실시양태 14 내지 16 중 어느 하나에 따른 이중특이적 항체 또는 실시양태 17의 복합체화 ABP를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 면역 반응이 종양 항원에 대해 생성되는 것인, 대상체에서 면역 반응을 유도하거나 향상시키는 방법.

[0439] **실시양태 24:** ABP, 이중특이적 항체 또는 복합체화 ABP가 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 것인 실시양태 23의 방법: a) 이펙터 T 세포의 활성의 조절성 T 세포 억제를 감소시킴; b) 조절성 T 세포의 수준을 감소시킴; c) 이펙터 T 세포의 활성화; d) 이펙터 T 세포 증식을 유도하거나 향상시킴; e) 종양 성장을 억제함; 및 f) 종양 퇴행을 유도함.

[0440] **실시양태 25:** 암이 고형 암인 실시양태 22의 방법.

[0441] **실시양태 26:** 암이 혈액암인 실시양태 22의 방법.

[0442] **실시양태 27:** 하기 중 하나 이상을 더 포함하는 실시양태 22 내지 26 중 어느 하나의 방법: a) 화학요법을 투여함; b) 방사선 요법을 투여함; 또는 c) 1종 이상의 추가의 치료제를 투여함.

[0443] **실시양태 28:** 추가의 치료제가 면역자극제를 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0444] **실시양태 29:** 면역자극제가 면역 세포의 억제성 수용체에 대한 길항제를 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0445] **실시양태 30:** 억제성 수용체가 CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, Tim3, TIGIT, 뉴리틴, BTLA 또는 KIR, 또는 그의 기능적 단편을 포함하는 것인 실시양태 29의 방법.

[0446] **실시양태 31:** 면역자극제가 면역 세포의 공동-자극성 수용체, 또는 그의 기능적 단편의 효능제를 포함하는 것인

실시양태 27의 방법.

[0447] **실시양태 32:** 공동-자극성 수용체가 OX40, ICOS, CD27, CD28, 4-1BB, 또는 CD40을 포함하는 것인 실시양태 31의 방법.

[0448] **실시양태 33:** 면역자극제가 시토카인을 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0449] **실시양태 34:** 시토카인이 IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15 또는 IL-21을 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0450] **실시양태 35:** 면역자극제가 종양용해 바이러스를 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0451] **실시양태 36:** 종양용해 바이러스가 단순 포진 바이러스, 소수포 구내염 바이러스, 아데노바이러스, 뉴캐슬병 바이러스, 우두 바이러스, 또는 마라바 바이러스를 포함하는 것인 실시양태 35의 방법.

[0452] **실시양태 37:** 면역자극제가 키메라 항원 조작된 T 세포를 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0453] **실시양태 38:** 면역자극제가 이중- 또는 다중-특이적 T 세포 지정된 항체를 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0454] **실시양태 39:** 추가의 치료제가 항-TGF-β 항체 또는 TGF-β 수용체 트랩을 포함하는 것인 실시양태 27의 방법.

[0455] **실시양태 40:** 제약 조성물의 투여가 T-이펙터 세포의 증식의 유도 또는 향상, 또는 T 세포에서의 I-카파B 및/또는 NF-κB의 조정, 또는 T 세포에서의 GITR 활성의 조정, 또는 T-이펙터 세포에서의 T 세포 수용체 유도된 신호전달, 또는 이들의 조합을 초래하는 것인 실시양태 22 내지 39 중 어느 하나의 방법.

[0456] **실시양태 41:** GITRL과 GITR 복합체의 상호작용을 억제할 수 있는 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 ABP를 포함하는 시험 화합물에 대해 스크리닝하는 방법이며, GITRL 및 GITR 복합체를 함유하는 샘플을 화합물과 접촉시키는 단계; 및 샘플에서의 GITRL과 GITR 복합체의 상호작용이 화합물과 접촉되지 않은 샘플에서의 GITRL과 GITR 복합체의 상호작용에 비해 감소되는지 여부를 결정하는 단계이며, 이에 의해 화합물과 접촉된 샘플에서의 GITRL과 GITR의 상호작용의 감소가 화합물을 GITRL과 GITR 복합체의 상호작용을 억제하는 것으로서 확인하는 것인 단계를 포함하는 방법.

[0457] **실시예**

[0458] 하기는 본 발명의 방법 및 조성물의 실시예이다. 본원에서 제공된 일반적 설명이 주어진다면, 다양한 다른 실시양태가 실시될 수 있음이 이해된다.

[0459] **실시예 1: GITR 항원-결합 단백질의 선택**

[0460] 물질 및 방법

[0461] 항원을 피어스 (Pierce)로부터의 EZ-링크 (EZ-Link)® 술포-NHS-비오티닐화 키트 (Sulfo-NHS-Biotinylation Kit)를 사용하여 비오티닐화하였다. 염소 $F(ab')_2$ 항-인간 카파-FITC (LC-FITC), 엑스트라비딘 (ExtrAvidin)®-PE (EA-PE) 및 스트렙타비딘 (Streptavidin)-AF633 (SA-633)은 각각 서던 바이오테크 (Southern Biotech), 시그마 (Sigma), 및 몰리큘라 프로브즈 (Molecular Probes)로부터 얻었다. 스트렙타비딘 마이크로비드 (Streptavidin MicroBeads)® 및 MACS LC 분리 컬럼은 밀테니 바이오텍 (Miltenyi Biotec)으로부터 구입하였다. 염소 항-인간 IgG-PE (인간-PE)는 서던 바이오테크로부터 얻었다.

[0462] *나이브 발견*

[0463] 각각 약 10^9 다양성의 8개의 나이브 인간 합성 효모 라이브러리를 이전에 기재된 바와 같이 증식시켰다 (예를 들어, 문헌 [Y. Xu et al., Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* **26.10**, 663-70 (2013)]; WO2009036379; WO2010105256; 및 WO2012009568 참조). 첫번째 2 라운드의 선택을 위해, 밀테니 MACS 시스템을 이용하는 자기 비드 분류 기법을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다 (예를 들어, 문헌 [Siegel et al., High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library." *J Immunol Methods* **286(1-2)**, 141-153 (2004)] 참조). 간략하게, 효모 세포 (약 10^{10} 세포/라이브러리)를 5 ml의 10 nM 비오티닐화된 Fc 융합 항원과 함께 30℃에서 30분 동안 세척 완충제 (포스페이트-완충 염수 (PBS)/0.1% 소 혈청 알부민 (BSA))에서 인큐베이션하였다. 40 ml 빙냉된 세척 완충제로 1회 세척한 후, 세포 펠릿을 20 mL 세척 완충제에 재현탁시키고, 스트렙타비딘 마이크로비드® (500 μl)를 효모에 첨가하고, 4℃에서 15분 동안

인큐베이션하였다. 다음으로, 효모를 펠릿화하고, 20 mL 세척 완충제에 재현탁시키고, 밀테니 LS 컬럼 상으로 로딩하였다. 20 mL를 로딩한 후, 컬럼을 3 ml 세척 완충제로 3회 세척하였다. 그 후, 컬럼을 자기장으로부터 제거하고, 효모를 5 mL의 성장 배지로 용리한 후, 밤새 성장시켰다. 하기 라운드의 선택을 유동 세포측정을 사용하여 수행하였다. 대략 $2x10^7$개의 효모를 펠릿화하고, 세척 완충제로 3회 세척하고, 30℃에서 평형 조건 하에서 감소하는 농도의 비오티닐화된 Fc 융합 항원 (10 내지 1 nM), 종 교차-반응성을 얻기 위해 상이한 종의 10 nM 비오티닐화된 Fc 융합 항원 중 어느 하나와 함께, 또는 비-특이적 항체를 선택으로부터 제거하기 위해 다중-특이성 고갈 시약 (PSR)과 함께 인큐베이션하였다. PSR 고갈을 위해, 라이브러리를 이전에 기재된 바와 같이 1:10 희석의 비오티닐화된 PSR 시약과 함께 인큐베이션하였다 (예를 들어, 문헌 [Y. Xu et al., Addressing polyspecificity of antibodies selected from an *in vitro* yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *PEDS* **26.10**, 663-70 (2013)] 참조). 그 후, 효모를 세척 완충제로 2회 세척하고, LC-FITC (1:100 희석됨) 및 SA-633 (1:500 희석됨) 또는 EAPE (1:50 희석됨) 2차 시약 중 어느 하나로 4℃에서 15분 동안 염색하였다. 세척 완충제로 2회 세척한 후, 세포 펠릿을 0.3 mL 세척 완충제에 재현탁시키고, 여과기-캡핑된 분류 튜브로 옮겼다. 분류를 FACS ARIA 분류기 (BD 바이오사이언시즈 (BD Biosciences))를 사용하여 수행하고, 분류 게이트를 측정하여 바람직한 특징을 갖는 항체에 대해 선택하였다. 선택 라운드를 바람직한 특징 모두를 갖는 집단이 얻어질 때까지 반복하였다. 분류의 최종 라운드 후, 효모를 플레이팅하고, 개별적 콜로니를 특징화를 위해 피킹하였다.

[0464] *항체 최적화*

[0465] 항체의 최적화를 경쇄 다양화 프로토콜을 통해, 그 후 다양성을 하기 기재된 바와 같이 중쇄 및 경쇄 가변 영역 내로 도입함으로써 수행하였다. 이들 접근법의 일부의 조합을 각각의 항체에 대해 사용하였다.

[0466] 경쇄 배치 다양화 프로토콜: 나이브 선택 산출물로부터의 중쇄 플라스미드를 스매쉬 및 그랩을 통해 효모로부터 추출하고, 이. 콜라이에서 번식시키고, 이어서 그로부터 정제하고, 5 x 10^6의 다양성을 갖는 경쇄 라이브러리 내로 형질전환시켰다. 선택을 나이브 발견과 동일한 조건을 채용하여 1 라운드의 MACS 및 4 라운드의 FACS로 수행하였다.

[0467] 경쇄 다양화: 단일 항체의 중쇄 가변 영역을 PCR을 통해 증폭시키고, 중쇄 발현 벡터와 함께, 5 x 10^6의 다양성을 갖는 경쇄 라이브러리 내로 형질전환시켰다. 선택을 나이브 발견과 동일한 조건을 채용하여 1 라운드의 MACS 및 3 라운드의 FACS로 수행하였다. 각각의 FACS 라운드에 대해, 라이브러리를 PSR 결합, 종 교차-반응성, 및 친화도 압력에 대해 조사하고, 바람직한 특징을 갖는 집단을 얻기 위해 분류를 수행하였다.

[0468] CDRH1 및 CDRH2 선택: 단일 항체의 CDRH3을 1 x 10^8의 다양성의 CDRH1 및 CDRH2 변이체와 사전제작 라이브러리 내로 재조합하고, 선택을 나이브 발견에 기재된 바와 같이 1 라운드의 MACS 및 4 라운드의 FACS로 수행하였다. 각각의 FACS 라운드에 대해, 라이브러리를 PSR 결합, 종 교차-반응성, 및 친화도 압력에 대해 조사하고, 바람직한 특징을 갖는 집단을 얻기 위해 분류를 수행하였다. 이들 선택을 위해, 비오티닐화된 항원을 모 IgG와 함께 30분 동안 예비인큐베이션한 후, 그 예비복합체화된 혼합물을 선택이 평형에 도달하는 것을 허용할 길이의 시간 동안 효모 라이브러리에 적용함으로써 친화도 압력을 가하였다. 그 후, 보다 높은 친화도 항체가 분류될 수 있었다.

[0469] CDRH3/VH 돌연변이체 선택: CDRH3 뿐만 아니라 CDRH3의 양 측 상에 플랭킹 영역을 포함한 올리고뉴클레오티드 (올리고)를 IDT로부터 주문하였다. 올리고의 CDRH3-코딩 부분에서의 아미노산 위치를 NNK 다양성에 의해 다양화하였다. CDRH3 올리고를 CDRH3의 플랭킹 영역에 어닐링된 프라이머를 사용하여 이중-가닥화하였다. 중쇄 가변 영역의 나머지 부분을 중쇄의 비-CDR3 영역에 추가의 다양성을 도입하기 위해 오류 유발 PCR을 통해 돌연변이유발하였다. 그 후, 이중 가닥 CDRH3 올리고, 중쇄 가변 영역의 돌연변이유발된 나머지, 및 중쇄 발현 벡터를 모체의 경쇄 플라스미드를 이미 함유하는 효모 내로 형질전환시킴으로써 라이브러리를 생성하였다. 선택을 4 라운드 동안의 FACS 분류를 사용하여 이전의 사이클과 유사하게 수행하였다. 각각의 FACS 라운드에 대해, 라이브러리를 PSR 결합, 종 교차-반응성, 및 친화도 압력에 대해 조사하고, 바람직한 특징을 갖는 집단을 얻기 위해 분류를 수행하였다. 이들 선택에 대한 친화도 압력을 CDRH1 및 CDRH2 선택에서 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0470] CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 선택: CDRL3 뿐만 아니라 CDRL3의 양 측 상에 플랭킹 영역을 포함한 올리고를 IDT로부터 주문하였다. 올리고의 CDRL3-코딩 부분에서의 아미노산 위치를 NNK 다양성에 의해 다양화하였다. CDRL3 올

리고를 CDRL3의 플랭킹 영역에 어닐링된 프라이머를 사용하여 이중-가닥화하였다. 그 후, 이들 이중-가닥 CDRL3 올리고를 3 x 10^5의 다양성의 CDRL1 및 CDRL2 변이체와 사전제작 라이브러리 내로 재조합하고, 선택을 나이브 발견에 기재된 바와 같이 1 라운드의 MACS 및 4 라운드의 FACS로 수행하였다. 각각의 FACS 라운드에 대해, 라이브러리를 PSR 결합, 종 교차-반응성, 및 친화도 압력에 대해 조사하고, 바람직한 특징을 갖는 집단을 얻기 위해 분류를 수행하였다. 이들 선택에 대한 친화도 압력을 CDRH1 및 CDRH2 선택에서 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0471] *항체 제조 및 정제*

[0472] 효모 클론을 포화까지 성장시킨 후, 진탕하면서 30℃에서 48시간 동안 유도하였다. 유도 후, 효모 세포를 펠릿화하고, 상청액을 정제를 위해 수확하였다. IgG를 단백질 A 컬럼을 사용하여 정제하고, 아세트산 (pH 2.0)으로 용리하였다. Fab 단편을 파파인 소화에 의해 생성하고, 카파셀렉트 (KappaSelect)® (GE 헬스케어 라이프사이언시즈 (GE Healthcare LifeSciences)) 상에서 정제하였다.

[0473] *포르테바이오 K_D 측정*

[0474] 포르테바이오® 친화도 측정을 일반적으로 이전에 기재된 바와 같이 옥텟® RED384 상에서 수행하였다 (예를 들어, 문헌 [Estep et al., High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* **5(2)**, 270-278 (2013)] 참조). 간략하게, 포르테바이오 친화도 측정을 IgG를 AHQ 센서 상으로 온-라인에서 로딩함으로써 수행하였다. 센서를 검정 완충제에서 30분 동안 오프-라인에서 평형화시킨 후, 기준선 확립을 위해 60초 동안 온-라인에서 모니터링하였다. 로딩된 IgG를 갖는 센서를 100 nM 항원에 3분 동안 노출시킨 후, 오프-레이트 측정을 위해 검정 완충제로 3분 동안 옮겼다. 1가 친화도 평가를 위해, Fab를 IgG 대신 사용하였다. 이 평가를 위해, 비비오티닐화된 Fc 융합 항원을 AHQ 센서 상으로 온-라인에서 로딩하였다. 센서를 검정 완충제에서 30분 동안 오프-라인에서 평형화시킨 후, 기준선 확립을 위해 60초 동안 온-라인에서 모니터링하였다. 로딩된 항원을 갖는 센서를 200 nM Fab에 3분 동안 노출시킨 후, 오프-레이트 측정을 위해 검정 완충제로 3분 동안 옮겼다. 모든 동역학을 1:1 결합 모델을 사용하여 분석하였다.

[0475] *포르테바이오 에피토프 비닝/리간드 차단*

[0476] 에피토프 비닝/리간드 차단을 표준 샌드위치 포맷 교차-차단 검정을 사용하여 수행하였다. 대조군 항-표적 IgG를 AHQ 센서 상으로 로딩하고, 센서 상의 비점유된 Fc-결합 부위를 무관한 인간 IgG1 항체로 차단하였다. 그 후, 센서를 100 nM 표적 항원, 이어서 제2 항-표적 항체 또는 리간드에 노출시켰다. 항원 회합 후의 제2 항체 또는 리간드에 의한 추가의 결합은 비점유된 에피토프 (비-경쟁자)를 지시하는 반면, 결합 없음은 에피토프 차단 (경쟁자 또는 리간드 차단)을 지시한다.

[0477] *세포 결합 분석*

[0478] 항원을 과발현하는 대략 100,000개의 세포를 세척 완충제로 세척하고, 100 μl 100 nM IgG와 함께 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 세포를 세척 완충제로 2회 세척하고, 100 ul의 1:100 인간-PE로 15분 동안 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 그 후, 세포를 세척 완충제로 2회 세척하고, FACS 칸토 (Canto) II 분석기 (BD 바이오사이언시즈) 상에서 분석하였다.

[0479] *크기 배제 크로마토그래피*

[0480] TSK겔 (TSKgel)® 수퍼 (Super)SW mAb HTP 컬럼 (22855)을 6 분/실행의 사이클 시간으로 0.4 mL/분에서 포유동물 생산된 mAb의 고속 SEC 분석에 사용하였다. 200 mM 인산나트륨 및 250 mM 염화나트륨을 이동상으로서 사용하였다.

[0481] *동적 주사 형광측정*

[0482] 10 μL의 20x 시프로 오렌지 (Sypro Orange)를 20 uL의 0.2 내지 1 mg/mL mAb 또는 Fab 용액에 첨가한다. RT-PCR 기기 (바이오래드 (BioRad) CFX96 RT PCR)를 사용하여 샘플 플레이트 온도를 40℃에서 95℃로 0.5℃ 증분으로 증가시키고, 각각의 온도에서 2분 평형화시킨다. 원 데이터에 대한 1차 도함수의 마이너스를 사용하여 Tm을 도출한다.

[0483] **실시예 2: TM 포맷 항체의 특징**

[0484] ***몇몇 종의 GITR에 대한 IgG1 및 TM 포맷 ABP의 친화도***

[0485] GITR ABP를 포르테바이오® 옥텟 기기를 사용하여 재조합 hGITR (서열식별번호: 1), hGITR-T43R (서열식별번호: 2), cGITR (서열식별번호: 3), 및 mGITR (서열식별번호: 4)에 결합하는 그들의 능력에 대해 평가하였다. 검정을 30℃에서, 검정 완충제로서 1× 키네틱스 완충제 (Kinetics Buffer) (포르테바이오, 인코포레이티드 (ForteBio, Inc.))를 사용하여 수행하였다. 항-인간 IgG Fc 포획 (AHC) 바이오센서 (포르테바이오, 인코포레이티드)를 사용하여 GITR ABP를 센서 상으로 포획하였다. 센서를 검정 전에 검정 완충제에서 600초 동안 평형화시켰다. 센서를 1× 검정 완충제 내로 60초 동안 디핑함으로써 기준선을 확립하였다. 센서를 ABP 용액 내로 300초 동안 디핑함으로써 ABP를 센서 상으로 로딩하였다. 센서를 1× 검정 완충제 내로 120초 동안 디핑함으로써 기준선을 확립하였다. 센서를 200 μg/ml 인간 IgG 내로 300초 동안 디핑함으로써 켄칭하여 센서에의 GITR-Fc 항원의 비-특이적 결합을 방지하였다. 센서를 1× 검정 완충제 내로 60초 동안 디핑함으로써 기준선을 확립하였다. 다음으로, 회합을 25 nM의 재조합 항원에서 300초 동안, 이어서 해리를 완충제 단독에서 1200초 동안 모니터링하였다. K_D를 포르테바이오® 분석 소프트웨어의 동역학 함수를 사용하여 1:1 결합 모델을 사용하여 측정하였다. 결과를 표 5에 나타낸다.

[0486] <표 5>

[0487] 단일 농도 동역학을 사용한 옥텟에 의한 ABP K_D

ABP	포맷	옥텟에 의한 K_D, 단일-농도의 인간 GITR-Fc, (nM)	옥텟에 의한 K_D, 단일-농도의 인간 GITR T43R-Fc (nM)	옥텟에 의한 K_D, 단일-농도의 시노몰거스 GITR-Fc (nM)	옥텟에 의한 K_D, 단일-농도의 마우스 GITR-Fc (nM)
1	N-말단 Fab TM	0.77	0.94	0.88	결합 없음
2	N-말단 Fab TM	0.55	0.73	0.79	결합 없음
3	N-말단 Fab TM	0.58	0.71	1.1	결합 없음
4	N-말단 Fab TM	0.5	0.72	1.19	결합 없음
5	N-말단 Fab TM	0.57	0.7	1.21	결합 없음
6	N-말단 Fab TM	0.63	0.71	1.09	결합 없음
7	N-말단 Fab TM	0.76	1.1	1.9	결합 없음
8	N-말단 Fab TM	0.73	1.02	0.94	결합 없음

[0488]

[0489] 다른 GITR ABP를 일반적으로 이전에 기재된 바와 같이 포르테바이오® 옥텟 RED384 기기를 사용하여 재조합 hGITR 및 cGITR (서열식별번호: 3)에 결합하는 그들의 능력에 대해 평가하였다 (예를 들어, 문헌 [Estep et al., High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* **5(2)**, 270-278 (2013)] 참조). AHQ 바이오센서 (포르테바이오, 인코포레이티드)를 사용하여 GITR ABP를 센서 상으로 포획하였다. 센서를 비관련된 인간 IgG1 항체 내로 디핑함으로써 켄칭하여 센서에의 GITR-Fc 항원의 비

-특이적 결합을 방지하였다. 센서를 검정 완충제에서 30분 동안 평형화시켰다. 센서를 검정 완충제 내로 60초 동안 디핑함으로써 기준선을 확립하였다. 회합을 100 nM의 재조합 항원에서 180초 동안, 이어서 해리를 완충제 단독에서 180초 동안 모니터링하였다. K_D를 포르테바이오® 분석 소프트웨어의 동역학 함수를 사용하여 1:1 결합 모델을 사용하여 측정하였다. 결과를 표 6에 나타낸다.

[0490] <표 6>

[0491] 단일 농도 동역학을 사용한 옥텟에 의한 ABP K_D

ABP	포맷	옥텟에 의한 K_D, 단일-농도의 인간 GITR-Fc, (nM)	옥텟에 의한 K_D, 단일-농도의 시노몰거스 GITR-Fc (nM)
35 (ABP1에 상응하는 비-TM ABP)	IgG1 N297A	1.5	5.7
36 (ABP2에 상응하는 비-TM ABP)	IgG1 N297A	1.4	7.5
37 (ABP3에 상응하는 비-TM ABP)	IgG1 N297A	0.7	8.1
38 (ABP4/5에 상응하는 비-TM ABP)	IgG1 N297A	0.6	11.1
39 (ABP6에 상응하는 비-TM ABP)	IgG1 N297A	0.7	8.2
40 (ABP7에 상응하는 비-TM ABP)	IgG1 N297A	2.2	4.9
41 (ABP8에 상응하는 비-TM ABP)	IgG1 N297A	2.3	6.9
19	N 말단 Fab TM	5.2	12.6
20	N 말단 Fab TM	4.4	5.2
21	N 말단 Fab TM	4.2	5.5
22	N 말단 Fab TM	4.0	4.6
23	N 말단 Fab TM	3.7	결합 없음
24	N 말단 Fab TM	6.6	결합 없음
25	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	4.5	11.0
26	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	5.1	5.1
27	C 말단 Fab TM,	4.2	7.3

[0492]

	링커 = 15mer		
28	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	3.2	4.3
29	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	5.7	결합 없음
30	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	5.6	결합 없음
31	C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer	7.6	결합 없음
32	C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer	6.4	결합 없음
42 (ABP 1-10, 23, 24, 29-32, 35-41, 43, 48, 49)	IgG1 N297A*	11.5	결합 없음
44 (ABP 11, 12, 19, 25)	IgG1 N297A#	46.5	빈약한 적합
45 (ABP 13, 20, 26, 45, 52)	IgG1 N297A#	112.2	빈약한 적합
46 (ABP 14-16, 21, 27, 53-55)	IgG1 N297A#	59.8	110.9
47 (ABP 17, 18, 22, 28, 56, 57)	IgG1 N297A#	44.3	88.1
48 (ABP 10, 29, 31)	IgG1 N297A#	14.8	결합 없음
49 (ABP 24, 30, 32)	IgG1 N297A#	63.5	결합 없음
11	IgG1 포맷	3.1	8.5
12	IgG1 포맷	2.8	7.9
13	IgG1 포맷	5.5	6.4
14	IgG1 포맷	2.8	5.9
15	IgG1 포맷	3.3	5.2
16	IgG1 포맷	2.9	5.4
17	IgG1 포맷	4.2	4.6
18	IgG1 포맷	4.0	8.4

[0493]

[0494] * 괄호 안의 ABP에 상응하는 비-최적화된, 비-TM IgG1 ABP

[0495] # 괄호 안의 ABP에 상응하는 H1H2-최적화된, 비-TM IgG1 ABP

[0496] 추가의 K_D 측정을 다중-농도 동역학을 사용하여 8가지 N-말단 Fab TM 포맷 항체에 대해 수행하였다. GITR ABP를 포르테바이오® 옥텟 기기를 사용하여 재조합 hGITR (서열식별번호: 1), hGITR-T43R (서열식별번호: 2), 및 cGITR (서열식별번호: 3)에 결합하는 그들의 능력에 대해 평가하였다. 검정을 30℃에서, 검정 완충제로서 1× 키네틱스 완충제 (포르테바이오, 인코포레이티드)를 사용하여 수행하였다. 항-인간 IgG Fc 포획 (AHC) 바이오센서 (포르테바이오, 인코포레이티드)를 사용하여 GITR ABP를 센서 상으로 포획하였다. 센서를 검정 전에 검정 완충제에서 600초 동안 포화시켰다. 센서를 1× 검정 완충제 내로 60초 동안 디핑함으로써 기준선을 확립하였다. 센서를 ABP 용액 내로 300초 동안 디핑함으로써 ABP를 센서 상으로 로딩하였다. 센서를 1× 검정 완충제 내로 120초 동안 디핑함으로써 기준선을 확립하였다. 다음으로, 회합을 다양한 농도의 재조합 항원 (50 nM 내지 0.78 nM, 검정 완충제에서 2배 희석)에서 300초 동안, 이어서 해리를 완충제 단독에서 600 내지 1200초 동안 모니터링하였다. K_D를 포르테바이오® 분석 소프트웨어의 동역학 함수를 사용하여 1:1 결합 모델을 사용하여 측정하였다. 옥텟에 의한 K_D의 측정의 결과를 도 2 및 표 7에 나타낸다. 도면에서 볼 수 있는 바와 같이, 인간

GITR에 대한 K_D는 각각 1 nM 미만이며, 시노몰거스 GITR에 대한 K_D는 인간의 그것의 15배 내이다. 또한, TM 포맷 항체는 인간 GITR의 T43R SNP 변이체에 결합한다.

[0497] <표 7>

[0498] N-말단 Fab TM 포맷 ABP 결합 특징

ABP	인간 GITR-Fc K_D (M), n=3	인간 GITR-Fc T43R K_D (M), n=1	시노몰거스 GITR-Fc K_D (M), n=3
1	3.2E-10	5.3E-10	6.2E-10
2	2.3E-10	1.0E-10	7.1E-10
3	1.2E-10	2.7E-12	1.1E-09
4	1.1E-10	4.5E-12	1.5E-09
5	1.2E-10	7.3E-11	1.1E-09
6	1.5E-10	3.5E-11	1.6E-09
7	4.5E-10	7.0E-10	1.7E-09
8	5.2E-10	6.6E-10	6.6E-10

[0499]

[0500] *GITR 결합 검정*

[0501] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 성장 배지에서 피토헤마글루티닌 (PHA)의 존재 하에서 37℃에서 5일 동안 배양하여 GITR 발현을 상향조절시켰다. T 세포를 수집하고, 세척한 후, 4℃에서 8가지 TM 포맷 GITR ABP 중 1종 또는 인간 이소형 대조군 항체와 함께 인큐베이션하였다. 세척 후, 세포를 4℃에서 플루오로크롬 접합된 항-인간 CD4 항체 및 항-인간 CD8 항체 뿐만 아니라 플루오로크롬-접합된 항-인간 IgG와 함께 인큐베이션하여 결합된 항-인간 GITR ABP를 검출하였다. GITR+ CD4 및 CD8 세포의 백분율 뿐만 아니라 평균 형광 강도 (MFI)를 유동 세포측정에 의해 측정한다.

[0502] 예시적인 결과를 도 3에 나타낸다. 도 3a는 CD4+ 세포를 나타내고, 도 3b는 CD8+ 세포를 나타낸다. 상부 행에서, 좌측에서 우측으로, 항-GITR 양성 대조군, 및 항-인간 IgG4 이소형 대조군, 및 N-말단 Fab TM 포맷 ABP ABP9, ABP2, ABP1, 및 ABP7이 나타나 있다. 하부 행 상에 ABP8, ABP3, ABP4, ABP5, ABP6, ABP23, 및 ABP24가 나타나 있다. IgG4+ CD4/8+ 세포의 백분율이 지시된다.

[0503] 세포 표면 인간, 시노몰거스, 및 뮤린 GITR에의 결합을 HT1080, CHO, 또는 293T 세포를 각각의 (인간, 시노몰거스 또는 뮤린) GITR로 형질감염시킴으로써 평가한다. 시노몰거스 GITR에의 결합을 각각 항-CD3 항체로 자극하여 GITR 발현을 증가시킨 후에 추가로 1차 시노몰거스 T 세포 및 HSC-F T 세포주를 사용하여 평가한다.

[0504] *GITR 항원-결합 단백질에 대한 활성 검정*

[0505] GITR ABP를 GITR에 대해 효능작용하는 그들의 능력에 대해 시험하였다. 한 검정에서, 인간 또는 시노몰거스 GITR을 안정하게 발현하는 HT1080 세포를 TM 포맷 GITR ABP 또는 삼량체성 인간 GITRL과 접촉시켰다. 24시간 후, 세포에 의해 분비된 IL-8의 양을 ELISA 검정에 의해 평가하였다. 증가된 IL-8 분비는 GITR 효능작용의 증가에 상응한다. N-말단 Fab TM 포맷 항체 1 내지 8에 대한 결과를 도 4에 나타낸다. ABP1 (도 4a), ABP2 (도 4b), ABP3 (도 4c), ABP4 (도 4d), ABP5 (도 4e), ABP6 (도 4f), ABP7 (도 4g), 및 ABP8 (FIG 4h)에 대한 항체 또는 리간드 농도에 기재한 IL-8 산출량이 나타나 있다. 도면에서 항체는 원으로서 나타내어지고, GITRL 대조군은 정사각형으로서 나타내어진다. EC_{50} 점수를 GITR 리간드 (GITRL)의 그것과 비교한다.

[0506] <표 8>

[0507] HT1080 세포 상의 인간 및 시노몰거스 GITR에 대한 TM 포맷 항체의 효능제 활성

ABP	인간 HT1080에서의 평균 EC_{50}, 동일한 플레이트 상의 GITRL (pM)	인간 HT1080에서의 GITRL에 비해 % 최대 IL-8 유도, 동일한 플레이트 상의 GITRL	n	시노몰거스 HT1080에서의 평균 EC_{50}, 동일한 플레이트 상의 GITRL (pM)	시노몰거스 HT1080에서의 GITRL에 비해 % 최대 IL-8 유도, 동일한 플레이트 상의 GITRL	n
1	118	97	2	104	91	2
2	126	97	2	61	80	2
3	97	96	2	72	92	2
4	92	85	2	44	102	2
5	107	95	2	62	103	2
6	83	96	2	77	92	2
7	217	124	2	128	95	2
8	255	100	2	201	89	2
GITRL	120	-	16	76	-	16

[0508]

[0509] 동일한 검정을 ABP 1 내지 8의 IgG1 N297A 비-TM 버전을 사용하여 수행하였으며 (도 4 참조), 데이터를 표 9에 요약한다.

[0510] <표 9>

[0511] HT1080 세포 상의 인간 및 시노몰거스 GITR에 대한 IgG1 N297A 항체의 활성

ABP (상응하는 TM ABP)	인간 HT1080에서의 평균 EC_{50}, 1개의 별개의 플레이트 상의 GITRL (nM)	n	시노몰거스 HT1080에서의 평균 EC_{50}, 1개의 별개의 플레이트 상의 GITRL (nM)	n
35 (1)	0.88	1	2	1
36 (2)	0.58	1	8.8	1
37 (3)	0.19	1	1.7	1
38 (4)	0.33	1	14.3	1
39 (6)	0.44	1	2.3	1
40 (7)	0.34	1	1.1	1
41 (8)	0.44	1	2	1
GITRL	0.43	2	0.17	2

[0512]

[0513] 검정을 다시 추가의 N-말단 Fab 및 C-말단 Fab TM 포맷 항체 뿐만 아니라 그들 항체의 IgG1 N297A 버전의 활성을 시험하는 데 사용하였다. 데이터를 표 10 및 표 11에 요약하고, 도 5에 나타낸다. 도 5a는 모두 GITRL (+ 기호)과 비교하여 ABP43 (정사각형), ABP23 (원), ABP24 (삼각형), 및 ABP29 (비어있는 원), ABP30 (비어있는

삼각형), ABP31 (비어있는 원), 및 ABP32 (비어있는 삼각형)를 나타낸다. 도 5b는 ABP19 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP25 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)를 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. 도 5c는 ABP21 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP27 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)을 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. 도 5d는 ABP20 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP26 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)을 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. 도 5e는 ABP22 (N-말단 Fab, 삼각형) 및 ABP28 (C 말단 Fab, 뒤집힌 삼각형)을 나타낸다. GITRL은 플러스 기호로서 나타내어진다. 도면에 나타난 바와 같이, N-말단 Fab 포맷 ABP는 그들의 C-말단 Fab 대응물보다 더 많은 IL-8을 유도하는 경향이 있었다.

[0514] 도 10은 ABP43의 IgG1 Fab 대응물이 ABP43의 N 또는 C 말단에 첨가된 2가지 상응하는 TM 포맷 ABP와의 ABP43 (비-최적화된 IgG4 포맷)의 추가의 비교를 나타낸다. 도면에서 볼 수 있는 바와 같이, N-말단 Fab TM 포맷 ABP9 (정사각형)는 C-말단 Fab TM 포맷 ABP10 (원) 및 비-TM 포맷 ABP43 (마름모)과 비교하여 가장 많은 IL-8을 유도하였다 (및 가장 양호한 EC_{50}을 가졌음). 둘 다의 TM 포맷 ABP는 비-TM 포맷 모 ABP 뿐만 아니라 GITRL보다 더 양호한 활성을 가졌다. GITRL (양성 대조군)에 의한 IL-8 유도는 단일 데이터 점 (별)으로서 나타내어진다. IL-8 생산은 pg/mL로 나타내어진다.

[0515] <표 10>

[0516] HT1080 세포 상의 인간 GITR에 대한 N-말단 Fab 및 C-말단 Fab TM 포맷 항체의 효능제 활성

ABP	포맷	인간 HT1080에서의 평균 EC_{50}, 1개의 별개의 플레이트 상의 GITRL (nM)	n
GITRL	--	0.37	1
9	N 말단 Fab TM	0.18	1
19	N 말단 Fab TM	0.25	1
20	N 말단 Fab TM	0.63	1
21	N 말단 Fab TM	0.18	1
22	N 말단 Fab TM	0.30	1
23	N 말단 Fab TM	0.30	1
24	N 말단 Fab TM	0.17	1
25	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	0.46	
26	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	0.63	1
27	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	0.35	1
28	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	0.63	1
29	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	0.27	1
30	C 말단 Fab TM, 링커 = 15mer	0.31	1
31	C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer	0.18	1
32	C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer	0.30	1

[0517]

[0518] <표 11>

[0519] HT1080 세포 상의 인간 GITR에 대한 IgG1 N297A 항체 포맷 항체의 효능제 활성

ABP	포맷	인간 HT1080에서의 EC_{50}, 별개의 플레이트 상의 GITRL (nM), n = 2	시노몰거스 HT1080에서의 EC_{50}, 별개의 플레이트 상의 GITRL (nM), n = 1
42	IgG1 N297A	17.8	활성 없음
44	IgG1 N297A	4.2	28.0
45	IgG1 N297A	10.5	15.1
46	IgG1 N297A	1.2	6.9
47	IgG1 N297A	4.1	11.8
48	IgG1 N297A	0.8	최소량의 활성
49	IgG1 N297A	2.7	65.8

[0520]

[0521] H1H2/VH 최적화된 항체의 추가의 IgG1 N297A 버전이 제공되며, 하기 표 12에 나타내어지고, 상기 기재된 바와 같이 HT1080 검정에서 측정된 그들의 효능제 활성이 지시된다. 이들 항체는 TM 포맷으로 제조되기에 적합하다.

[0522] <표 12>

[0523] HT1080 세포 상의 인간 GITR에 대한 IgG1 N297A 항체 포맷 항체의 효능제 활성

ABP	포맷	인간 HT1080에서의 EC_{50}, 별개의 플레이트 상의 GITRL (nM)	시노몰거스 HT1080에서의 EC_{50}, 별개의 플레이트 상의 GITRL (nM)
11	IgG1 N297A	3.9	21.6
12	IgG1 N297A	3.5	28.4
13	IgG1 N297A	7.8	15.0
14	IgG1 N297A	0.6	4.1
15	IgG1 N297A	0.6	4.5
16	IgG1 N297A	0.6	3.8
17	IgG1 N297A	5.3	8.4
18	IgG1 N297A	2.1	13.2
GITRL	--	0.4	0.2

[0524]

[0525] 유사한 검정을 인간 GITR 및 NF-κB 루시페라제 리포터 (프로메가 (Promega)®)를 발현하도록 조작된 T-세포 기재 세포주인 저캇 세포에서 수행하였다. 8가지 최적화된, N-말단 Fab TM 포맷 항체, ABP 1 내지 8을 T 세포에서 IL-8을 유도하는 그들의 능력에 대해 GITRL과 비교하였다. 도 7a 내지 h (ABP 1 내지 8에 대해) 및 표 13에 나타난 바와 같이, 모든 8가지 ABP는 시토카인 생산을 유도하는 데 있어서 GITRL보다 더 양호하였다.

[0526] <표 13>

[0527] N-말단 Fab를 갖는 8가지 최적화된 TM 포맷은 GITRL보다 우수하다

ABP	EC_{50} (nM)	GITRL에 비한 % 활성
1	0.30	104
GITRL	0.90	
2	0.21	114
GITRL	0.91	
3	0.19	120
GITRL	0.85	
4	0.22	117
GITRL	1.13	
5	0.25	104
GITRL	1.01	
6	0.29	121
GITRL	0.90	
7	0.20	108
GITRL	0.81	
8	0.30	114
GITRL	0.89	

[0528]

[0529] *1차 세포에서의 N-말단 Fab TM-포맷 항체의 효능제 활성*

[0530] 한 실시양태에서, GITR ABP를 항-CD3 항체를 통한 TCR 신호전달과 함께 CD4+CD25- 이펙터 T 세포에 공동-자극성 신호를 전달하는 그들의 능력에 대해 추가로 시험한다. 증가된 T 세포 활성화를 세포 증식을 정량화하고/거나, ELISA 검정을 사용하여 IFN-감마를 유도하는 시토카인의 증가된 생산 및 분비를 측정함으로써 측정한다.

[0531] 또다른 실시양태에서, GITR ABP를 추가로 분석하여 조절성 T 세포에 의한 이펙터 T 세포의 억제를 방지하는 그들의 능력을 평가한다. 인간 CD4+ T 세포를 인간 CD4+ T 세포 단리 키트 (밀테니 #130-096)를 사용하여 단리한다. 조절성 T 세포를 인간 CD25 마이크로비드® II (밀테니 #130-092-983)를 제조자의 지침서에 따라 사용하여 추가로 풍부화한다. CD25 고갈된 CD4+ T 세포를 억제 검정에서 이펙터 T 세포로서 사용한다. 항-인간 CD2, CD3, 및 CD28 항체에 접합된 비드를 사용하여 검정에서 이펙터 T 세포를 활성화시킨다 (트렉 억제 조사제 (Treg Suppression Inspector); T 세포 활성화 비드로 공지되어 있음, 밀테니 #130-092-909). 96-웰 플레이트에서, 50,000개의 각각의 조절성 T 세포 및 이펙터 T 세포를 각각의 웰에 시딩하고, 동등한 수의 T 세포 활성화 비드와 함께 인큐베이션한다. 세포 및 비드의 혼합물을 상이한 농도의 GITR ABP와 5일 동안 접촉시킨다. 이펙터 T 세포의 증식을 세포 배양물을 3중수소화된 티미딘으로 배양의 마지막 16시간 동안 펄싱하고, 세척하고, 세포 내로 혼입된 방사능의 양을 측정함으로써 측정한다.

[0532] ***T-모세포 1차 세포 검정에서의 N-말단 Fab TM-포맷 항체의 효능제 활성***

[0533] 예비-자극된 T 세포 (T-모세포)를 사용하여 8가지 N-말단 Fab TM 포맷 항체 (ABP 1 내지 8)의 활성을 평가하였다.

[0534] T-모세포를 생성하기 위해, 세포를 확장시키고, GITR의 발현을 유도하기 위해, PBMC를 PHA로 5 내지 7일 동안 자극하였다. 기능적 검정의 준비 전에 세포를 세척하고, 동결시켰다.

[0535] ABP 1 내지 8의 기능적 활성을 평가하기 위해, 세포를 1 mg/ml 항-CD3 + 2 mg/ml 항-CD28, 0.003 내지 10 mg/ml ABP 1 내지 8, 및 양성 대조군으로서 10 mg/ml GITRL을 첨가함으로써 자극한다. 세포를 37℃에서 인큐베이션하고, 상청액을 48시간 후에 수집한다. IL-2 생산을 알파리사 (AlphaLISA)® (퍼킨 엘머 (Perkin Elmer)®)에 의해 측정한다. 도 8a는 다양한 시점에서의 PHA로의 +/- 자극 시의 2명의 인간 공여자로부터의 세포에서의 GITR+ CD4+ 세포 (좌측) 및 CD8+ 세포 (우측)의 백분율을 나타낸다.

[0536] 도 8b 내지 8m은 대조군 또는 ABP로 처리된 4명의 상이한 공여자로부터의 T-모세포의 처리 및 생성된 IL-2 생산의 결과를 나타낸다. 각각의 도면에서, 상부 행은 좌측에서 우측으로 CD4+ 세포에의 ABO 결합의 FACS 측정, 공여자 1로부터의 세포에서의 IL-2 생산, 공여자 2로부터의 세포에서의 IL-2 생산이다. 하부 행에서, 좌측에서 우측으로, CD8+ 세포에의 ABP 결합의 FACS 측정, 공여자 3으로부터의 세포에서의 IL-2 생산, 공여자 4로부터의 세포에서의 IL-2 생산이다. 데이터를 하기와 같이 나타낸다: 8b: IgG4 이소형 대조군; 8c: SEC4 항체; 8d: IgG4 TM 포맷 대조군; 8e: ABP 1 내지 8의 비-TM IgG4 비-최적화된 계통 모체 (ABP9). 8f: ABP1; 8g: ABP2; 8h: ABP3; 8i: ABP4; 8j: ABP5; 8k: ABP6; 8l: ABP7; 8m: ABP8.

[0537] 도면에 나타난 바와 같이, 상이한 공여자로부터의 T-모세포는 ABP 1 내지 8로의 처리에 대한 그들의 반응에 있어서 다양하였지만; 모든 8가지 TM 포맷 ABP로의 처리는 IL-2의 생산에 의해 측정된 바와 같이 및 대조군 항체와 비교된 바와 같이, 시험된 대부분의 농도에서 효능제 활성을 가졌다.

[0538] ***최적화된 N-말단 Fab TM 포맷 ABP 및 비-TM 포맷 IgG1 ABP의 GITR 효능제 활성 비교***

[0539] 상기 실시예에서와 동일한 8가지 최적화된 N-말단 Fab TM 포맷 ABP (1 내지 8)를 상기 기재된 동일한 IL-8-유도 검정에서 비-최적화된 모 대조군과 비교하였으며, 도 4에 나타낸다. 각각의 도면은 N-말단 Fab TM 포맷 ABP 1 내지 8 (N-말단 IgG1 Fab를 갖는 IgG4 S228P, "IgG4 TM") 및 상응하는 비-TM 포맷 IgG1 (IgG1 N297, "IgG1") ABP, 뿐만 아니라 양성 대조군으로서 GITRL 및 IgG4 음성 대조군 (GITRL 및 IgG4는 ABP와 별개의 플레이트에서 실행함)의 비교를 나타낸다. 좌측 패널은 hGITR을 발현하는 세포로부터의 결과를 나타내고, 우측 패널은 cGITR을 발현하는 세포로부터의 결과를 나타낸다. ABP 농도의 함수로서의 IL-8 유도를 ABP1 (도 9a), ABP2 (도 9b), ABP3 (도 9c), ABP4 (도 9d), ABP5 (도 9e), ABP6 (도 9f), ABP7 (도 9g), 및 ABP8 (도 9h)에 대해 나타낸다. GITRL에 의한 IL-8의 유도는 원으로, TM 포맷 항체에 의한 것은 삼각형으로, 모 IgG1 항체에 의한 것은 마름모로, 및 IgG4 대조군 항체에 의한 것은 정사각형으로 나타내어진다. EC_{50} 값의 표는 각각의 도면의 각각의 패널의 하부에 나타낸다.

[0540] 도 9에 나타난 결과는 8가지 최적화된 ABP가 인간 또는 시노몰거스 GITR을 발현하는 세포에서 IL-8 생산을 2가 IgG1 N297A와 비교할 경우 N-말단 Fab TM 포맷 항체보다 훨씬 더 큰 정도로 유도할 수 있음을 입증한다. N-말단 Fab TM 포맷 항체는 2가 IgG1 N297A 포맷에 비해 보다 작은 EC_{50} 값 및 IL-8의 보다 큰 최대 생산을 가졌다. 또한, 모든 TM 항체는 모 항체의 비-TM 형태보다 더 큰 GITR에 대한 친화도를 가졌다 (표 5 및 7을 표 6과 비교).

[0541] *GITRL 차단의 평가*

[0542] 또다른 실시양태에서, GITR 차단을 포르테바이오® 옥텟 기기를 사용하여 평가하였다. 분석을 30℃에서 검정 완충제로서 1× 키네틱스 완충제 (포르테바이오, 인코포레이티드)를 사용하여 수행하였다. 항-인간 IgG Fc 포획 (AHC) 바이오센서 (포르테바이오, 인코포레이티드)를 사용하여 인간 GITR ABP를 센서 상으로 포획한다. 센서를 검정 전에 검정 완충제에서 300초 동안 포화시킨다. 센서를 ABP 상청액 용액 내로 300초 동안 디핑함으로써 ABP를 로딩한다. 센서를 1× 검정 완충제 내로 200초 동안 디핑함으로써 기준선을 확립하였다. 다음으로, 재조합 GITR의 회합을 180초 동안 모니터링하였다. 그 후, ABP/GITR 복합체와 회합하는 재조합 GITRL의 능력을 센서를 GITRL에 180초 동안 디핑함으로써 측정하였다.

[0543] GITR 차단을 ABP 1 내지 8을 사용하여 상기 방법에 따라 평가하였다. 모든 8가지 ABP는 GITRL 결합을 차단할 수 있었다.

[0544] 한 실시양태에서, 항-인간 GITR ABP가 GITR에 결합하는 GITR 리간드 (GITRL, 알앤드디 시스템즈 (R&D Systems) #6987-GL-CF)를 차단하는지 여부를 평가하기 위해, 다양한 농도의 비표지된 GITR ABP를 인간 pan T 세포와 함께 4℃에서 염색 완충제 (예를 들어, 0.5% 소 혈청 알부민을 갖는 포스페이트 완충 염수)에서 10분 동안 인큐베이션한다. 세척 없이, 4 nM의 HA-태그부착된 인간 GITRL을 첨가하고, 4℃에서 추가의 30분 동안 인큐베이션한다. 그 후, 세포를 염색 완충제로 2회 세척하고, 항-HA PE 항체 (밀테니 #130-092-257)와 함께 염색 완충제에서 4℃에서 30분 동안 인큐베이션한다. 그 후, 세포를 염색 완충제로 2회 세척하고, 유동 세포측정 분석을 위해 PBS 중 2% 파라포름알데히드로 고정시킨다. PE 염색의 양의 감소는 ABP가 GITR-GITRL 상호작용을 차단함을 지시한다.

[0545] **실시예 3: 다중특이적 항원-결합 단백질**

[0546] 다중특이적 GITR 효능제 ABP의 한 실시양태는 공통 경쇄 항체를 포함한다. GITR 상의 2개의 별개의 에피토프에

결합하는 ABP를 확인하였다. 이들 2가지 ABP는 동일한 경쇄를 공유한다. ABP61은 효능제 항체이고, ABP59는 보다 적은 효능제 활성이지만, GITR에의 결합에 대해 ABP61과 경쟁하지 않는다. 공통 경쇄를 갖는 다가 다중특이적 항체를 HEK-293 숙주 세포를 2개의 중쇄 및 단일 공통 경쇄를 코딩하는 벡터로 형질감염시킴으로써 제조하였다. 공통 경쇄 (서열식별번호: 125)를 갖는 본원에 개시된 제1 예시적인 ABP는 ABP33이며, 이는 N-말단 Fab를 갖는 IgG4 중쇄 (ABP61) (ABP58 (ABP59의 IgG1 대응물)로부터의), 및 전장 서열 서열식별번호: 124 (HC) 및 서열식별번호: 125 (LC)를 갖는다. 공통 경쇄를 갖는 본원에 개시된 제2 예시적인 ABP는 ABP34이며, 이는 C-말단 Fab를 갖는 IgG4 중쇄 (ABP61) (ABP58 (ABP59의 IgG1 대응물)로부터의), 및 전장 서열 서열식별번호: 136 (HC) 및 서열식별번호: 125 (LC)를 갖는다.

[0547] 각각의 다중특이적 ABP는 GITR 상의 2개의 별개의 에피토프에 결합한다. ABP를 상기 실시예에 기재된 바와 같이 특징화한다. 본원에 기재된 다른 다중특이적 ABP를 제조하고, 유사하게 특징화한다. 도 6은 실시예 2에서 상기 기재된 바와 같은 HT1080 검정에서의 ABP33 및 ABP34에 대한 EC_{50} 측정의 결과를 나타낸다. ABP33 (IgG4 ABP61을 N-말단 상에서 ABP58 [ABP59의 IgG1 대응물]의 IgG1 Fab와 조합한 4가 버전) 및 ABP34 (ABP61의 IgG4를 C-말단 상에서 ABP58 [ABP59의 IgG1 대응물]의 IgG1 Fab와 조합한 4가 버전)를 2가 ABP 59 및 61 (IgG4 S228P)과 비교하였다. 도면에 나타난 바와 같이, 4가 항체는 둘 다 그들의 2가 대응물과 비교할 경우, IL-8 유도에 의해 측정된 바와 같이 우수한 EC_{50}을 가졌다.

[0548] **실시예 4: TM-포맷 항체와 기준 항-GITR 항체의 비교**

[0549] N-말단 Fab TM-포맷 항체의 활성을 인간 GITR을 안정하게 발현하도록 조작된 HT1080 세포에서 2가지 공지된 항-GITR 항체, SEC4 및 SEC9에 대해 시험하였다. 배양된 세포를 6시간 동안 다양한 농도의 2가지 기준 효능제 항체 SEC4 (인간 IgG4 S228P/카파 영역을 갖는 마우스 가변 영역을 갖도록 "35E6" 포맷화됨, 오렌지색 마름모) 및 SEC9 (인간화 6C8 N62Q IgG1 N297A)로 처리하였다. SEC4는 예를 들어, 미국 특허 제8,709,424호에 기재되어 있으며; 가변 영역은 서열식별번호 1 및 12에서 발견된다. SEC9는 예를 들어, 미국 특허 제7,812,135호에 기재되어 있으며; 전장 서열은 서열식별번호 58 및 63에 제시된다. 1 μg/ml의 2가 항체 용량은 6.67 nM과 등가이고; 1 μg/ml의 4가 항체 용량은 4 nM과 등가이다.

[0550] IL-8의 유도를 ELISA에 의해 측정하고, EC_{50}을 계산하였다. 도 11a는 SEC4 (마름모) 및 SEC9 (원), 뿐만 아니라 IgG4 음성 대조군 (채워진 삼각형), IgG1 음성 대조군 (비어있는 삼각형), 및 양성 대조군으로서 삼량체성 인간 GITR 리간드 ("hGITRL", 정사각형)과의 hGITRL의 비교를 나타낸다. GITRL은 SEC4 및 SEC9 둘 다에 비해 더 양호한 EC_{50} (삽도) 및 최대 유도를 가졌다.

[0551] 또한, ABP1 (도 11b), ABP2 (도 11c), ABP3 (도 11d), ABP4 (도 11e), ABP5 (도 11f), ABP6 (도 11g), ABP7 (도 11h), 및 ABP8 (도 11i)과 GITRL에 대한 비교를 나타낸다. 도면에 나타난 바와 같이, 모든 8가지 N-말단 Fab TM 포맷 항체는 SEC4 또는 SEC9 중 어느 하나가 가진 것보다 더 바람직한 EC_{50}을 가졌다. 모든 8가지 N-말단 Fab TM 포맷 항체는 또한 SEC4 또는 SEC9 중 어느 하나보다 더 큰 IL-8 생산의 유도를 가졌다.

[0552] SEC4를 또한 T-모세포 1차 세포 검정에서 상기 기재된 바와 같이 시험하였다. 도 8에 나타난 바와 같이, SEC4에 의한 1차 세포에서의 IL-2의 유도는 TM 포맷 항체의 그것보다 모든 4명의 공여자에 대해 더 적었다.

[0553] **실시예 5: 항-GITR ABP는 환자 종양 침윤 림프구 및 GITR+ T 세포에서 시토카인의 생산을 증가시킨다**

[0554] *물질 및 방법*

[0555] 해리된 인간 종양 샘플은 컨버선트 바이오 (Conversant Bio)로부터 구입하였다. 샘플은 임의의 치료 전에 단계 Ia 질환을 갖는 이전에 흡연가인 75세 남성으로부터 단리된 NSCLC 선암종이었다. 샘플을 빠르게 해동시킨 후, 하기와 같은 면역요법과 함께 및 없이 몇몇 조건으로 재자극하였다: 세포는 비자극된 대조군이거나, 1 μg/mL αCD3 (가용성) + 2 μg/mL αCD28 (가용성) + IL-2 (50 ng/mL)로 자극되었으며; 세포는 면역요법 처리를 받지 않았거나 (검사점 단백질 수준의 평가를 위해), 펨브롤리주맙 (10 μg/mL), TM 포맷 ABP 대조군 (2 μg/mL), ABP1 (2 μg/mL), 또는 ABP1 + 펨브롤리주맙을 받았다. 세포를 48시간 동안 인큐베이션한 후, 상청액을 수집하고, 검사점의 발현을 위해 염색하였다. 일부 샘플에서, 브레펠딘 A (시토카인 분비의 억제제)를 세포내 시토카인 염색에 의한 시토카인의 검출을 위해 자극의 마지막 5시간까지 첨가하였다.

[0556] *결과*

[0557] 세포는 GITR-양성 T 세포 상에 게이팅되었으며, 결과를 도 12a (TNF 생산) 및 도 12b (IFNɣ 생산)에 나타낸다.

도면에 나타난 바와 같이, 항-GITR (ABP1) 단일 작용제 처리는 시토카인 생산의 증가를 초래하였다. 조합 ABP1 + 펨브롤리주맙 처리를 받은 세포에서 시토카인 생산의 이 검정에서 유의한 증가는 없었다.

[0558] **실시예 6: 에피토프 결정을 위한 돌연변이 분석: 알라닌 스캐닝**

[0559] 인간 GITR에의 ABP1 결합에 대한 에피토프를 확인하기 위해, 단일 점 돌연변이를 인간 GITR 세포외 도메인에서 생성하여 APB1 결합이 감소되었는지를 측정하였다. 알라닌 치환 또는 뮤린 특이적 잔기 중 어느 하나를 사용하였다 (ABP1은 마우스 GITR에 결합하지 않음). 단백질을 Fc 태그를 갖는 HEK-293 세포에서 발현시키고, 가용성 단백질로서 분비시키고, 맙셀렉트 (MabSelect)® 슈어 (Sure)® Lx 수지 상에서 정제하고, SDS-PAGE에 의해 특징화하였다. 결합을 옥텟 플랫폼을 사용한 생물층 간섭측정 (BLI)에 의해 평가하였다. 야생형 인간 GITR-Fc 또는 GITR-Fc 돌연변이체를 항-인간 Fc 센서 상에 포획하고, 세척하고, ABP1 Fab에 노출시켰다. 결합 에피토프의 부분으로 간주되는 잔기는 감소된 결합 또는 결합 없음을 입증하였다 (예를 들어, 야생형 인간 GITR에의 결합의 그것보다 3배 초과 더 빈약한 K_D). 잔기 C58, R59, Y61, E64, C67에서의 알라닌 치환 및 위치 C66에서의 아스파르트산 치환은 결합 없음을 초래한 반면, 잔기 R56, D60, P62 또는 E65에서의 알라닌 치환은 감소된 결합을 초래하였다.

[0560] **실시예 7: GITR 항원-결합 단백질의 생체내 평가**

[0561] 인간화 NSG 마우스 모델에서 순환 조절성 T 세포 수를 감소시키는 ABP의 능력을 입증하기 위해 생체내 연구를 수행하였다. 신생아 NSG 마우스를 안구뒤 주사에 의해 $CD34^+$ 인간 태아 간 세포로 이식한다. 16주에 걸쳐, 동물은 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 이펙터 T 세포, 및 조절성 T 세포를 비롯한 다양한 인간 면역 세포 레퍼토리를 발달시킨다. 25 mg/kg 항-인간 GITR ABP 또는 인간 이소형 대조군의 단일 복강내 용량을 마우스에게 주고, 조절성 T 세포 마커 FoxP3을 발현하는 순환 인간 CD4+ T 세포의 퍼센트를 투약 후 제4일에 유동 세포측정에 의해 측정한다.

[0562] **실시예 8. TM 포맷 ABP1 또는 그의 통상적인 포맷 모 ABP35와의 활성화된 T 세포의 인큐베이션**

[0563] *활성화된 T 모세포의 제조*

[0564] 활성화된 T 모세포를 2명의 건강한 공여자로부터의 신선하게 단리된 PBMC를 7일 동안 PHA (최종 농도 10 μg/ml) 및 IL-2 (최종 농도 4 ng/ml, 마지막 24시간 동안에만 첨가됨)로 37℃ 및 5% CO_2로 자극함으로써 생성하였다.

[0565] *항체 결합 후의 GITR의 내재화*

[0566] 활성화된 CD4+/CD8+ T 모세포를 96-웰 U 바닥 플레이트에 웰 당 $2x10^5$으로 시딩하였다. 웰을 배지 단독, 재조합 GITR-리간드 (10 μg/ml, 알앤드디 시스템즈, Cat# 6987-GL-025/CF), ABP1 (약 250 kDa), hIgG4 TM 포맷 이소형 대조군, ABP35 (약 150 kDa), 또는 hIgG1 표준 포맷 이소형 대조군으로 각각 9가지 용량으로 처리하였다: 10 μg/mL, 2 μg/mL, 0.4 μg/mL, 80 ng/mL, 16 ng/mL, 3.2 ng/mL, 0.64 ng/mL, 0.13 ng/mL, 및 0.026 ng/mL.

[0567] *항체 결합 후의 GITR의 내재화*

[0568] 항체-매개된 클러스터링은 TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원, 예컨대 GITR의 세포내이입 및 신호전달을 촉진시킨다. 클러스터링 및 내재화를 매개하는 ABP1 및 ABP35 (뿐만 아니라 이소형 대조군)의 능력을 측정하였다.

[0569] 활성화된 T 모세포를 먼저 FACS 분류를 위해 염색하였다. Fc 수용체를 인간 트루스테인 (TruStain)® FcX로 실온에서 10분 동안 차단하였다. 세포를 표 14에서와 같이 형광-접합된 항체와 함께 4℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 세포를 FACS 완충제로 2회 세척하고, 파라포름알데히드에서 30분 동안 어둠에서 고정시키고, 다시 세척하고, 200 μl FACS 완충제에 재현탁시키고, BD 포르테사 (Fortessa) 기기 상에서 취득하였다.

[0570] GITR 내재화를 공여자 1 (도 13a 내지 b, 13f 내지 g) 또는 공여자 2 (도 13c 내지 d, 13h 내지 i) 중 어느 하나로부터의 CD4+ 세포 (도 13a 내지 e) 및 CD8+ 세포 (도 13f 내지 j)에서 측정하였다. 세포를 ABP1 TM 포맷 항체 또는 ABP35 표준 2가 항체 중 어느 하나로 처리하였다. 관찰될 수 있는 바와 같이, ABP1 또는 ABP35 중 어느 하나와의 인큐베이션은 ABP1다이라이트650으로의 후속 염색을 억제하지만 (도 13a, 13c, 13f, 13h), 단지 ABP1과의 인큐베이션은 비-경쟁적 클론 108-17로의 염색에 의해 측정된 바와 같이 GITR 내재화를 유도한다 (도 13b, 13d, 13g, 13i). 둘 다의 공여자로부터의 세포에 대한 ABP1의 EC50의 측정을 도 13e (CD4+ 세포) 및 도

13j (CD8+ 세포)에 나타낸다.

[0571] <표 14>

[0572] 플루오로크롬 표지화

항원	클론	이소형 대조군	플루오로크롬
CD3	UCHT-1	---	PE/Cy 7
CD4	OKT4	---	BV421
CD8	RPA-T8	---	FITC
GITR	"ABP1"	hIgG4 TM 포맷	다이라이트-650
GITR	108-17	mIgG2a	BV605

[0573]

[0574] *ABP1 또는 ABP35로 처리된 활성화된 T 세포에서의 시토카인 생산*

[0575] 활성화된 CD4+/CD8+ T 모세포를 96-웰 U 바닥 플레이트에 웰 당 $5x10^4$으로 시딩하였다. 웰을 배지 단독, 재조합 GITR-리간드 (10 μg/ml, 알앤드디 시스템즈, Cat# 6987-GL-025/CF), ABP1, hIgG4 TM 포맷 이소형 대조군, ABP35, 또는 hIgG1 표준 포맷 이소형 대조군으로 각각 9가지 용량으로 처리하였다: 10 μg/mL, 2 μg/mL, 0.4 μg/mL, 80 ng/mL, 16 ng/mL, 3.2 ng/mL, 0.64 ng/mL, 0.13 ng/mL, 및 0.026 ng/mL.

[0576] 세포를 1 μg/ml 항-CD3 항체 (마우스 항-인간, 클론 UCHT-1), 알앤드디 시스템즈, Cat# MAB100) 및 2 μg/ml 항-CD28 (마우스 항-인간, 클론 37407), 알앤드디 시스템즈, Cat# MAB342) 항체를 첨가함으로써 자극하였다. 검정을 37℃ 및 5% CO_2에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. IL-2 생산을 알파리사® (퍼킨 엘머)에 의해 측정하였다.

[0577] TM 포맷 항체 ABP1과의 T 모세포의 인큐베이션은 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 GITR의 내재화를 초래하지만, 표준 2가 포맷의 동일한 항체 (ABP35) 또는 양쪽 이소형 대조군은 그렇지 않다 (도 13).

[0578] 또한, ABP1에 의한 GITR 수용체의 수퍼클러스터링은 활성화된 T 모세포에 의한 IL-2 분비를 용량-의존적 방식으로 촉진시키지만, 통상적인 2가 ABP에 의한 결합은 그렇지 않다 (도 14). 함께, 이들 데이터는 통상적인 항-GITR 요법에 반응하지 않는 T 모세포가 상응하는 TM 포맷 항체에 반응할 것임을 나타낸다.

[0579] **실시예 9: 2가지 기준 항체, SEC4 및 SEC9와 비교하여 ABP1로 처리된 활성화된 T 세포에서의 시토카인 생산**

[0580] 활성화된 T 모세포를 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조하고, ABP1의 활성을 기준 항-GITR 항체 SEC4 및 SEC9와 비교하는 데 사용하였다. 활성화된 T 모세포를 2명의 건강한 공여자로부터의 신선하게 단리된 PBMC를 7일 동안 PHA (최종 농도 10 μg/ml) 및 IL-2 (최종 농도 4 ng/ml, 마지막 24시간 동안에만 첨가됨)로 37℃ 및 5% CO_2에서 자극함으로써 생성하였다.

[0581] 활성화된 CD4+/CD8+ T 모세포를 96-웰 U 바닥 플레이트에 웰 당 $5x10^4$으로 시딩하였다. 웰을 배지 단독, 재조합 GITR-리간드, ABP1, SEC4, SEC9, hIgG4 TM 포맷 이소형 대조군 ("IsoTM"), hIgG1 표준 포맷 이소형 대조군, 및 hIgG4 표준 포맷 이소형 대조군으로 각각 9가지 용량으로 처리하였다: 10 μg/mL, 2 μg/mL, 0.4 μg/mL, 80 ng/mL, 16 ng/mL, 3.2 ng/mL, 0.64 ng/mL, 0.13 ng/mL, 및 0.026 ng/mL.

[0582] *ABP1, SEC4, 및 SEC9로 처리된 활성화된 T 세포에서의 시토카인 생산*

[0583] 세포를 1 μg/ml 항-CD3 항체 및 2 μg/ml 항-CD28 항체를 첨가함으로써 자극하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. IL-2 생산을 알파리사® (퍼킨 엘머)에 의해 측정하였다. 실시예 8에서 보는 바와 같이, TM 포맷 ABP1은 활성화된 T 모세포에 의한 IL-2 분비를 용량-의존적 방식으로 촉진시켰다. 활성화된 T 세포로부터의 IL-2 생산을 도 15a (공여자 1) 및 15b (공여자 2)에 나타낸다. 상응하는 EC50을 도 15c (공여자 1) 및 15d (공여자 2)에 나타낸다.

[0584] 도면에서 볼 수 있는 바와 같이, SEC4 및 SEC9는 IL-2를 용량 의존적 방식으로 효과적으로 유도하지 않으며, ABP1은 SEC4 및 SEC9보다 더 큰 정도로 명확한 용량 의존적 방식으로 IL-2 생산을 유도하였다. 함께, 이들 데이터는 통상적인 항-GITR 요법에 반응하지 않는 T 모세포가 상응하는 TM 포맷 항체에 반응할 것임을

뒷받침한다.

[0585] **등가물**

[0586] 상기 제시된 개시내용은 독립적인 유용성을 갖는 다수의 별개의 발명을 포괄할 수 있다. 이들 발명의 각각은 그의 바람직한 형태(들)로 개시되었지만, 본원에 개시되고 예시된 바와 같은 그의 구체적인 실시양태는 다수의 변형이 가능하기 때문에 제한적 의미로 간주되지 않아야 한다. 본 발명의 대상은 본원에 개시된 다양한 요소, 특색, 기능, 및/또는 특성의 모든 신규하고 비자명한 조합 및 하위조합을 포함한다. 하기 청구범위는 특히 신규하고 비자명한 것으로 간주되는 특정 조합 및 하위조합을 지적한다. 특색, 기능, 요소, 및/또는 특성의 다른 조합 및 하위조합에서 구현된 발명은 이 출원에서, 이 출원으로부터 우선권을 주장하는 출원에서, 또는 관련된 출원에서 청구될 수 있다. 이러한 청구항은 상이한 발명에 관한 것이든지 동일한 발명에 관한 것이든지, 및 원래 청구항과 비교하여 범위에서 더 넓든지, 더 좁든지, 동등하든지, 상이하든지, 또한 본 개시내용의 발명의 대상 내에 포함되는 것으로 간주된다.

[0587] **부록 A: 서열**

SEQ ID NO	분자	설명	서열
1	인간 GITR	NP_004186.1 (참조 서열) 또는 Q9Y5U5 (유니프로트)	MAQHGAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLLG TGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGDP CCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCIDCASGTFSGGHEGH CKPWTDCTQFGFLTVFPGNKTHNAVCVPGSPPAEPLGWLTVVL LAVAACVLLLTSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTE DARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV
2	인간 GITR T43R SNP 변이체		MAQHGAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLLG **R**GTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGDP CCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCIDCASGTFSGGHEGH CKPWTDCTQFGFLTVFPGNKTHNAVCVPGSPPAEPLGWLTVVL LAVAACVLLLTSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTE DARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV
3	시노몰거스 원숭이 GITR	XP_005545180.1	MCACGTLCCLALLCAASLGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGKDAR CCRVHPTRCCRDYQSEECCSEWDCVCVQPEFHCGNPCCTTCQ HHPCPSGQGVQPQGKFSFGFRCVDCALGTFSRGHDGHCKPWT DCTQFGFLTVFPGNKTHNAVCVPGSPPAEPPGWLTIVLLAVAA CVLLLTSAQLGLHIWQLGSQPTGPRETQLLLEVPPSTEDASSCQ FPEEERGERLAEEKGRLGDLWV
4	마우스 GITR		MGAWAMLYGVSMLCVLDLGQPSVVEEPGCGPGKVQNGSGNN TRCCSLYAPGKEDCPKERCICVTPEYHCGDPQCKICKHYPCQPG QRVESQGDIVFGFRCVACAMGTFSAGRDGHCRLWTNCSQFGF LTMFPGNKTHNAVCIPEPLPTEQYGHLTVIFLVMAACIFFLTTV QLGLHIWQLRRQHMCPRETQPFAEVQLSAEDACSFQFPEEERG EQTEEKCHLGGRWP
5	링커 1		GGGGS
6	링커 2		GGGGSGGGGSGGGGS
7	ABP1	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 +	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGK GLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY

[0588]

		IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	SISSGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFD IWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
221	ABP2	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS GGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCADENVRGYGDYGG HHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
24	ABP3	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL

[0589]

			VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
32	ABP4	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGAGWGWIRQPPGKGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
37	ABP5	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
38	ABP6	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 +	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY

[0590]

		IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	SISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
42	ABP7	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS GYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGH HAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
51	ABP8	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS GYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGH HAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

[0591]

			SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
57	ABP9	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG GSISSSSYAWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHA FDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
57	ABP10	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSGRGY GDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
171	ABP11	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

[0592]

			MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
172	ABP12	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQRLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
173	ABP13	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
174	ABP14	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
175	ABP15	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQRLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS

[0593]

			EDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
176	ABP16	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
177	ABP17	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
178	ABP18	중쇄 전체 (IgG1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

[0594]

			QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	ABP19	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
108	ABP20	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
110	ABP21	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 +	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS

[0595]

		IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	YAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
112	ABP22	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFV RYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
114	ABP23	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS GYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSGRGYGDYGGH HAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

[0596]

			SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
115	ABP24	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS GGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSVRGYGDYGG HHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
116	ABP25	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGSGGG GSGGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMG GIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSC
117	ABP26	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD

[0597]

		있거나 없음) + GGGGSGGGGSGGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
118	ABP27	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGSGGGGSGGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
119	ABP28	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGSGGGGSGGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR

[0598]

			EGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
120	ABP29	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGSGGG GSGGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES GPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGL IYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
121	ABP30	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGSGGG GSGGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES GPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLEWIG GIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSC
122	ABP31	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS

[0599]

		(C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETL SLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYN PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSGRGY GDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
123	ABP32	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQT LSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLEWIGGIAYSGSTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSVRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
124	ABP33	중쇄 전체, 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 2 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAP GQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARGQYGYYGGRLDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK

[0600]

			DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
136	ABP34	중쇄 전체, C 말단 Fab, 공통 경쇄 이중특이적: 중쇄 가변 2 + IgG4 S228P (C 말단 Lys가 있거나 없음) + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IgG1 CH1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGQYGYYGGR LDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
N 말단 FAB TM = 중쇄 가변 1 + IGG1 CH1 + GGGGS + 중쇄 가변 1 + IGG4 S228P (C 말단 LYS가 있거나 없음)			
8	ABP1	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP2	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP3	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS

[0601]

			TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP4	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP5	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP6	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP7	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP8	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ EYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP9	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP10	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP11	경쇄 전체	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

[0602]

			DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
107	ABP12	경쇄 전체	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP13	경쇄 전체	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP14	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP15	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP16	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP17	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP18	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP19	경쇄 전체	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV

[0603]

			GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP20	경쇄 전체	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP21	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP22	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP23	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP24	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP25	경쇄 전체	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP26	경쇄 전체	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0604]

111	ABP27	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP28	경쇄 전체	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP29	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP30	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP31	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP32	경쇄 전체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
125	ABP33	경쇄 전체	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
125	ABP34	경쇄 전체	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

[0605]

			DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
9	ABP1	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGK GLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
19	ABP2	V_H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
26	ABP3	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
34	ABP4	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
26	ABP5	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
26	ABP6	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
44	ABP7	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
44	ABP8	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
58	ABP9	V_H	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
58	ABP10	V_H	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
62	ABP11	V_H	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSS
70	ABP12	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSS
71	ABP13	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSL

[0606]

			RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSS
79	ABP14	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSS
87	ABP15	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSS
88	ABP16	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSS
89	ABP17	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSS
95	ABP18	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSS
97	ABP19	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSS
98	ABP20	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSS
99	ABP21	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSS
101	ABP22	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSS
104	ABP23	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
105	ABP24	V_H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
97	ABP25	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSS
98	ABP26	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSS

[0607]

99	ABP27	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSS
101	ABP28	V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSS
104	ABP29	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
105	ABP30	V_H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
104	ABP31	V_H	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
105	ABP32	V_H	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSS
126	ABP33	V_H 가변 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAP GQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARGQYGYYGGRLDVWGQGTTVTVSS
126	ABP34	V_H 가변 1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAP GQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARGQYGYYGGRLDVWGQGTTVTVSS
127	ABP33	V_H 가변 2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTTVTVSS
127	ABP34	V_H 가변 2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTTVTVSS
10	ABP1	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
20	ABP2	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIK
27	ABP3	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIK
35	ABP4	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP

[0608]

			KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIK
35	ABP5	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIK
40	ABP6	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIK
45	ABP7	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIK
53	ABP8	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ EYNTPPSFGGGTKVEIK
10	ABP9	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
10	ABP10	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
63	ABP11	V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIK
63	ABP12	V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIK
72	ABP13	V_L	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIK
80	ABP14	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIK
80	ABP15	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIK
80	ABP16	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIK
90	ABP17	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ

[0609]

			QHSVFPPTFGGGTKVEIK
90	ABP18	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIK
63	ABP19	V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIK
72	ABP20	V_L	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIK
80	ABP21	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIK
90	ABP22	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIK
10	ABP23	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
10	ABP24	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
63	ABP25	V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIK
72	ABP26	V_L	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIK
80	ABP27	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIK
90	ABP28	V_L	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIK
10	ABP29	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
10	ABP30	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK

[0610]

10	ABP31	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
10	ABP32	V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIK
128	ABP33	V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIK
128	ABP34	V_L	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIK
11	ABP1	V_H CDR3	AHERVRGYGDYGGHHAFDI
21	ABP2	V_H CDR3	ADENVRGYGDYGGHHAFDI
28	ABP3	V_H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFDI
28	ABP4	V_H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFDI
28	ABP5	V_H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFDI
28	ABP6	V_H CDR3	VLESVRGYGDYGGHHAFDI
46	ABP7	V_H CDR3	AREADRGYGDYGGHHAFDI
46	ABP8	V_H CDR3	AREADRGYGDYGGHHAFDI
59	ABP9	V_H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFDI
59	ABP10	V_H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFDI
64	ABP11	V_H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
64	ABP12	V_H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
73	ABP13	V_H CDR3	ARQSDYGLPRGMDV
81	ABP14	V_H CDR3	AREGGHYYSGWPY
81	ABP15	V_H CDR3	AREGGHYYSGWPY
81	ABP16	V_H CDR3	AREGGHYYSGWPY
91	ABP17	V_H CDR3	AREGYYYGALPY
91	ABP18	V_H CDR3	AREGYYYGALPY
64	ABP19	V_H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
73	ABP20	V_H CDR3	ARQSDYGLPRGMDV
81	ABP21	V_H CDR3	AREGGHYYSGWPY
91	ABP22	V_H CDR3	AREGYYYGALPY
46	ABP23	V_H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFDI
21	ABP24	V_H CDR3	ARDSVRGYGDYGGHHAFDI
64	ABP25	V_H CDR3	ARAGGGYARGDHYYGMDV
73	ABP26	V_H CDR3	ARQSDYGLPRGMDV
81	ABP27	V_H CDR3	AREGGHYYSGWPY

[0611]

91	ABP28	V_H CDR3	AREGYYYGALPY
46	ABP29	V_H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFDI
21	ABP30	V_H CDR3	ARDSVRGYGDYGGHHAFDI
46	ABP31	V_H CDR3	ARDSGRGYGDYGGHHAFDI
21	ABP32	V_H CDR3	ARDSVRGYGDYGGHHAFDI
131	ABP33	V_H CDR3 v1	ARGQYGYYGGRLDV
131	ABP34	V_H CDR3 v1	ARGQYGYYGGRLDV
134	ABP33	V_H CDR3 v2	ARDGLGYMA
134	ABP34	V_H CDR3 v2	ARDGLGYMA
12	ABP1	V_H CDR2	GIYESGSTYYNPSLKS
22	ABP2	V_H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS
29	ABP3	V_H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
29	ABP4	V_H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
29	ABP5	V_H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
29	ABP6	V_H CDR2	LIVHSGSTYYNPSLKS
47	ABP7	V_H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
47	ABP8	V_H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
60	ABP9	V_H CDR2	SIYYSGSTYYNPSLKS
60	ABP10	V_H CDR2	SIYYSGSTYYNPSLKS
65	ABP11	V_H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
65	ABP12	V_H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
74	ABP13	V_H CDR2	GIIPIEGTAYYAQKFQG
82	ABP14	V_H CDR2	GIIPISGFTNYAQKFQG
82	ABP15	V_H CDR2	GIIPISGFTNYAQKFQG
82	ABP16	V_H CDR2	GIIPISGFTNYAQKFQG
92	ABP17	V_H CDR2	GIIPIFGEAQYAQRFQG
96	ABP18	V_H CDR2	GIIPIFGEAQYAQKFRG
65	ABP19	V_H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
74	ABP20	V_H CDR2	GIIPIEGTAYYAQKFQG
100	ABP21	V_H CDR2	GIIPISGFANYAQKFQG
102	ABP22	V_H CDR2	GIIPIFGEAQYAQKFQG
47	ABP23	V_H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
22	ABP24	V_H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS
65	ABP25	V_H CDR2	GIIPVPGTANYAQKFQG
74	ABP26	V_H CDR2	GIIPIEGTAYYAQKFQG
100	ABP27	V_H CDR2	GIIPISGFANYAQKFQG
102	ABP28	V_H CDR2	GIIPIFGEAQYAQKFQG
47	ABP29	V_H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
22	ABP30	V_H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS

[0612]

47	ABP31	V_H CDR2	LIYHSGKTYYNPSLKS
22	ABP32	V_H CDR2	GIAYSGSTYYNPSLKS
130	ABP33	V_H CDR2 v1	IINPSGGSTTYAQKFQG
130	ABP34	V_H CDR2 v1	IINPSGGSTTYAQKFQG
133	ABP33	V_H CDR2 v2	VISYDGSNKYYADSVKG
133	ABP34	V_H CDR2 v2	VISYDGSNKYYADSVKG
11	ABP1	V_H CDR1	YSISSGLGWG
21	ABP2	V_H CDR1	GSISSGGAVWS
28	ABP3	V_H CDR1	YSISSGAGWG
28	ABP4	V_H CDR1	YSISSGAGWG
28	ABP5	V_H CDR1	YSISSGAGWG
28	ABP6	V_H CDR1	YSISSGAGWG
46	ABP7	V_H CDR1	YSISSEYMWG
46	ABP8	V_H CDR1	YSISSEYMWG
59	ABP9	V_H CDR1	GSISSSSYAWG
59	ABP10	V_H CDR1	GSISSSSYAWG
64	ABP11	V_H CDR1	GTFSSYYIS
64	ABP12	V_H CDR1	GTFSSYYIS
73	ABP13	V_H CDR1	GTFSRGAIS
81	ABP14	V_H CDR1	GTFSSYAIS
81	ABP15	V_H CDR1	GTFSSYAIS
81	ABP16	V_H CDR1	GTFSSYAIS
91	ABP17	V_H CDR1	GTFVRYAIS
91	ABP18	V_H CDR1	GTFVRYAIS
64	ABP19	V_H CDR1	GTFSSYYIS
73	ABP20	V_H CDR1	GTFSRGAIS
81	ABP21	V_H CDR1	GTFSSYAIS
91	ABP22	V_H CDR1	GTFVRYAIS
46	ABP23	V_H CDR1	YSISSEYMWG
21	ABP24	V_H CDR1	GSISSGGAVWS
64	ABP25	V_H CDR1	GTFSSYYIS
73	ABP26	V_H CDR1	GTFSRGAIS
81	ABP27	V_H CDR1	GTFSSYAIS
91	ABP28	V_H CDR1	GTFVRYAIS
46	ABP29	V_H CDR1	YSISSEYMWG
21	ABP30	V_H CDR1	GSISSGGAVWS
46	ABP31	V_H CDR1	YSISSEYMWG
21	ABP32	V_H CDR1	GSISSGGAVWS
129	ABP33	V_H CDR1 v1	YTFTSYYMH

[0613]

129	ABP34	V_H CDR1 v1	YTFTSYYMH
132	ABP33	V_H CDR1 v2	FTFSSYGMH
132	ABP34	V_H CDR1 v2	FTFSSYGMH
16	ABP1	V_L CDR3	QQEYATPPT
17	ABP2	V_L CDR3	QQEYNTPPT
17	ABP3	V_L CDR3	QQEYNTPPT
17	ABP4	V_L CDR3	QQEYNTPPT
17	ABP5	V_L CDR3	QQEYNTPPT
17	ABP6	V_L CDR3	QQEYNTPPT
17	ABP7	V_L CDR3	QQEYNTPPT
56	ABP8	V_L CDR3	QQEYNTPPS
16	ABP9	V_L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP10	V_L CDR3	QQEYATPPT
69	ABP11	V_L CDR3	MQKIGTPLT
69	ABP12	V_L CDR3	MQKIGTPLT
78	ABP13	V_L CDR3	QQASLFPPT
86	ABP14	V_L CDR3	QQRLVFPPT
86	ABP15	V_L CDR3	QQRLVFPPT
86	ABP16	V_L CDR3	QQRLVFPPT
94	ABP17	V_L CDR3	QQHSVFPPT
94	ABP18	V_L CDR3	QQHSVFPPT
69	ABP19	V_L CDR3	MQKIGTPLT
78	ABP20	V_L CDR3	QQASLFPPT
86	ABP21	V_L CDR3	QQRLVFPPT
94	ABP22	V_L CDR3	QQHSVFPPT
16	ABP23	V_L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP24	V_L CDR3	QQEYATPPT
69	ABP25	V_L CDR3	MQKIGTPLT
78	ABP26	V_L CDR3	QQASLFPPT
86	ABP27	V_L CDR3	QQRLVFPPT
94	ABP28	V_L CDR3	QQHSVFPPT
16	ABP29	V_L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP30	V_L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP31	V_L CDR3	QQEYATPPT
16	ABP32	V_L CDR3	QQEYATPPT
135	ABP33	V_L CDR3	MQALQTPIT
135	ABP34	V_L CDR3	MQALQTPIT
15	ABP1	V_L CDR2	AASSLQS
15	ABP2	V_L CDR2	AASSLQS

[0614]

[0615]

31	ABP3	V_L CDR2	AASSLKY
15	ABP4	V_L CDR2	AASSLQS
15	ABP5	V_L CDR2	AASSLQS
41	ABP6	V_L CDR2	AADSLQS
50	ABP7	V_L CDR2	AASSLDS
55	ABP8	V_L CDR2	SASSLES
15	ABP9	V_L CDR2	AASSLQS
15	ABP10	V_L CDR2	AASSLQS
68	ABP11	V_L CDR2	LGSNRAS
68	ABP12	V_L CDR2	LGSNRAS
77	ABP13	V_L CDR2	GASSLQS
85	ABP14	V_L CDR2	DASNRAT
85	ABP15	V_L CDR2	DASNRAT
85	ABP16	V_L CDR2	DASNRAT
85	ABP17	V_L CDR2	DASNRAT
85	ABP18	V_L CDR2	DASNRAT
68	ABP19	V_L CDR2	LGSNRAS
77	ABP20	V_L CDR2	GASSLQS
85	ABP21	V_L CDR2	DASNRAT
85	ABP22	V_L CDR2	DASNRAT
15	ABP23	V_L CDR2	AASSLQS
15	ABP24	V_L CDR2	AASSLQS
68	ABP25	V_L CDR2	LGSNRAS
77	ABP26	V_L CDR2	GASSLQS
85	ABP27	V_L CDR2	DASNRAT
85	ABP28	V_L CDR2	DASNRAT
15	ABP29	V_L CDR2	AASSLQS
15	ABP30	V_L CDR2	AASSLQS
15	ABP31	V_L CDR2	AASSLQS
15	ABP32	V_L CDR2	AASSLQS
68	ABP33	V_L CDR2	LGSNRAS
68	ABP34	V_L CDR2	LGSNRAS
14	ABP1	V_L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP2	V_L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP3	V_L CDR1	RASQSISSYLN
36	ABP4	V_L CDR1	RASKSIDSYLN
36	ABP5	V_L CDR1	RASKSIDSYLN
14	ABP6	V_L CDR1	RASQSISSYLN
49	ABP7	V_L CDR1	RASQSINSYLN

54	ABP8	V_L CDR1	GASQSISTYLN
14	ABP9	V_L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP10	V_L CDR1	RASQSISSYLN
67	ABP11	V_L CDR1	RSSQSLLHSNGYNYLD
67	ABP12	V_L CDR1	RSSQSLLHSNGYNYLD
76	ABP13	V_L CDR1	RASQGISSWLA
84	ABP14	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP15	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP16	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP17	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP18	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
67	ABP19	V_L CDR1	RSSQSLLHSNGYNYLD
76	ABP20	V_L CDR1	RASQGISSWLA
84	ABP21	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP22	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
14	ABP23	V_L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP24	V_L CDR1	RASQSISSYLN
67	ABP25	V_L CDR1	RSSQSLLHSNGYNYLD
76	ABP26	V_L CDR1	RASQGISSWLA
84	ABP27	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
84	ABP28	V_L CDR1	RASQSVSSYLA
14	ABP29	V_L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP30	V_L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP31	V_L CDR1	RASQSISSYLN
14	ABP32	V_L CDR1	RASQSISSYLN
67	ABP33	V_L CDR1	RSSQSLLHSNGYNYLD
67	ABP34	V_L CDR1	RSSQSLLHSNGYNYLD
137	IgG1 CH1	불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC
138	IgG4 S228P	불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
139	IgG4	불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

[0616]

	S228P C 말단 Lys 없음		ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
140	카파	불변 영역	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
141	CDRH3	일반 서열 1	$X_1X_2X_3X_4X_5$RGYGDYGGHHAFDI, 여기서 X_1은 A 또는 V이고, X_2는 H, D, L, 또는 R이고, X_3은 E 또는 D이고, X_4는 R, N, S, 또는 A이고, X_5는 V, D 또는 G임
142	CDRH2	일반 서열 1	$X_1IX_2X_3SGX_4TYYNPSLKS$, 여기서 X_1은 G, L, 또는 S이고, X_2는 Y, A, 또는 V이고, X_3은 E, Y 또는 H이고, X_4는 S 또는 K임
143	CDRH1	일반 서열 1	$X_1SISSX_2X_3X_4X_5WX_6$, 여기서 X_1은 Y 또는 G이고, X_2는 G, S, 또는 E이고, X_3은 L, G, S, Y, 또는 A이고, X_4는 G, A, Y, M, 또는 G이고, X_5는 V, A, 또는 부재이고, X6은 S 또는 G임
144	CDRL3	일반 서열 1	$QQEYX_1TPPX_2$, 여기서 X_1은 A 또는 N이고, X_2는 T 또는 S임
145	CDRL2	일반 서열 1	$X_1AX_2SLX_3X_4$, 여기서 X_1은 A 또는 S이고, X_2는 D 또는 S이고, X_3은 Q, D, K, 또는 E이고, X_4는 S 또는 Y임
146	CDRL1	일반 서열 1	X_1AS X_2SI X_3X4YLN, 여기서 X_1은 G 또는 R이고, X_2는 Q 또는 K이고, X_3은 S, D, 또는 N이고, 및 X_4는 S 또는 T임
147	CDRH2	일반 서열 2	GIIPIFGEAQYAQX_1FX_2G, 여기서 X_1은 K 또는 R이고, X_2는 Q 또는 R임
148	ABP35	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGK GLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
149	ABP36	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT

[0617]

			AADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
150	ABP37	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
151	ABP38	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
152	ABP39	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

[0618]

			ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
153	ABP40	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
154	ABP41	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
155	ABP42	전체 중쇄, IgG1 N297A	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
156	ABP43	전체 중쇄, IgG4 S228P	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYAWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN

[0619]

			TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
157	ABP44	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
158	ABP45	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
159	ABP46	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
160	ABP47	전체 중쇄,	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG

[0620]

		IgG1 N297A	QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
161	ABP48	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSGRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
162	ABP49	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARDSVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
163	ABP50	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKA SGGTFSSYYISWVRQVPGQGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHY

[0621]

			YGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
164	ABP51	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYYISWVRQAPGQRLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
165	ABP52	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT FSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITA DESTGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0622]

166	ABP53	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
167	ABP54	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQRLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
168	ABP55	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVT

[0623]

			VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
169	ABP56	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFV RYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
170	ABP57	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG4 S228P)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFV RYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0624]

179	ABP58	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAP GQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARGQYGYYGGRLDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
180	ABP59	전체 중쇄, IgG4 S228P	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAP GQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELS SLRSEDTAVYYCARGQYGYYGGRLDVWGQGTTVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
181	ABP60	전체 중쇄, IgG1 N297A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
182	ABP61	전체 중쇄, IgG4 S228P	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGLGYMAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS

[0625]

			VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
183	ABP62	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGK GLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFD IWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
184	ABP63	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWS WIRQHPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
185	ABP64	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab,	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK

[0626]

		IgG1 (G1m(3)))	GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
186	ABP65	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGAGWGWIRQPPGKGPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
187	ABP66	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG

[0627]

			GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
188	ABP67	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGY SISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDI WGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
189	ABP68	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS GYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGH HAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
190	ABP69	전체 중쇄, N 말단 Fab TM	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT

[0628]

		(IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVS GYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGH HAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
191	ABP70	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGK GLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAHERVR GYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
192	ABP71	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0629]

			WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVK PSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLEWIGGIAYSG STYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCADEN VRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
193	ABP72	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
194	ABP73	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGPEWIGLIVHSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
195	ABP74	전체 중쇄, C	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK

[0630]

		말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
196	ABP75	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
197	ABP76	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0631]

			WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGK TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREA DRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
198	ABP77	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGK TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREA DRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
199	ABP78	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKA SGGTFSSYYISWVRQVPGQGLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHY YGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

[0632]

200	ABP79	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGTFSSYYISWVRQAPGQRLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYY GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
201	ABP80	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGT FSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITA DESTGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
202	ABP81	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVT

[0633]

			VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
203	ABP82	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQRLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
204	ABP83	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSS YAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0634]

205	ABP84	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFV RYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
206	ABP85	전체 중쇄, N 말단 Fab TM (IgG1 Fab, IgG1 (G1m(3)))	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFV RYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	ABP86	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI

[0635]

			SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVK RPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQGLEWMGGIIPVP GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR AGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS C
208	ABP87	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQRLEWMGGIIPVP GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR AGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS C
209	ABP88	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYY AQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYG LPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL

[0636]

			GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
210	ABP89	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYY SGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
211	ABP90	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQRLEWMGGIIPISGFTNYAQK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSG WPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
212	ABP91	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)),	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

[0637]

		IgG1 Fab)	VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYA QKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYY SGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
213	ABP92	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQY AQRFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYY GALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
214	ABP93	전체 중쇄, C 말단 Fab TM, 링커 = 5mer (IgG1 (G1m(3)), IgG1 Fab)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQY AQKFRGRATITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYY GALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

[0638]

			LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
8	ABP35	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP36	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP37	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP38	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP39	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP40	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP41	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ EYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP42	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC

[0639]

			LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP43	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP44	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP45	전체 경쇄	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP46	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP47	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP48	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP49	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP50	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV

[0640]

			GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
107	ABP51	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP52	전체 경쇄	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP53	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP54	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP55	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP56	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP57	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0641]

107	ABP58	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
107	ABP59	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP60	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
111	ABP61	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
8	ABP62	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP63	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP64	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP65	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP

[0642]

			KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP66	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP67	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP68	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP69	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ EYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
8	ABP70	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP71	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP72	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP73	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP

[0643]

			KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP74	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP75	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP76	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	ABP77	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ EYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP78	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
107	ABP79	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP80	전체 경쇄	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS

[0644]

			TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP81	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP82	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP83	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP84	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP85	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP86	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
107	ABP87	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP88	전체 경쇄	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ

[0645]

			QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP89	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP90	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP91	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP92	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP93	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
222	ABP94	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGK GLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS LTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTYYNPS

[0646]

			LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAHERVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
223	ABP95	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPG KGLEWIGGIAYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCADENVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPSQ TLSLTCTVSGGSISSGGAVWSWIRQHPGKGLEWIGGIAYSGSTY YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCADENVR GYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
224	ABP96	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS LTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
225	ABP97	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GPEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

[0647]

			GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS LTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGPEWIGLIVHSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
226	ABP98	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS LTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
227	ABP99	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGK GLEWIGLIVHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVLESVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS LTCAVSGYSISSGAGWGWIRQPPGKGLEWIGLIVHSGSTYYNPS

[0648]

			LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVLESVRGYGD YGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
228	ABP100	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWI RQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLK LSSVTAADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGL VKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHS GKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR EADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS C
229	ABP101	전체 중쇄	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPG KGLEWIGLIYHSGKTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCAREADRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLQESGPGLVKPSE TLSLTCAVSGYSISSEYMWGWIRQPPGKGLEWIGLIYHSGKTYY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREADRG YGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
230	ABP102	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQ GLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAS

[0649]

			TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKRPGS SVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQVPGQGLEWMGGIIPVPGTAN YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGG YARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
231	ABP103	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPVPGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARAGGGYARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGTFSSYYISWVRQAPGQRLEWMGGIIPVPGTANY AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGGGY ARGDHYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
232	ABP104	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRGAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKFQGRVTITADESTGTAYMELSSL RSEDTAVYYCARQSDYGLPRGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS

[0650]

			CKASGGTFSRGAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIEGTAYYAQKF QGRVTITADESTGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQSDYGLPRG MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
233	ABP105	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWP YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
216	ABP106	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ RLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQRLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWPY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
217	ABP107	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQGKVTITADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCAREGGHYYSGWPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF

[0651]

			PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGFTNYAQKFQ GKVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGHYYSGWP YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
218	ABP108	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQRF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALP YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
219	ABP109	전체 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVRYAISWVRQAPG QGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKFRGRATITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCAREGYYYGALPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS

[0652]

			CKASGGTFVRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGEAQYAQKF RGRATITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGYYYGALP YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
8	ABP94	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	ABP95	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	ABP96	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLKYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP97	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	ABP98	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSIDSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
39	ABP99	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAADSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
43	ABP100	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QEYNTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0653]

52	ABP101	전체 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASQSISTYLNWYQQKPGKAP KLLIYSASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ EYNTPPSFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	ABP102	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
107	ABP103	전체 경쇄	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQKIGTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
109	ABP104	전체 경쇄	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QASLFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP105	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP106	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	ABP107	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QRLVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP108	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC

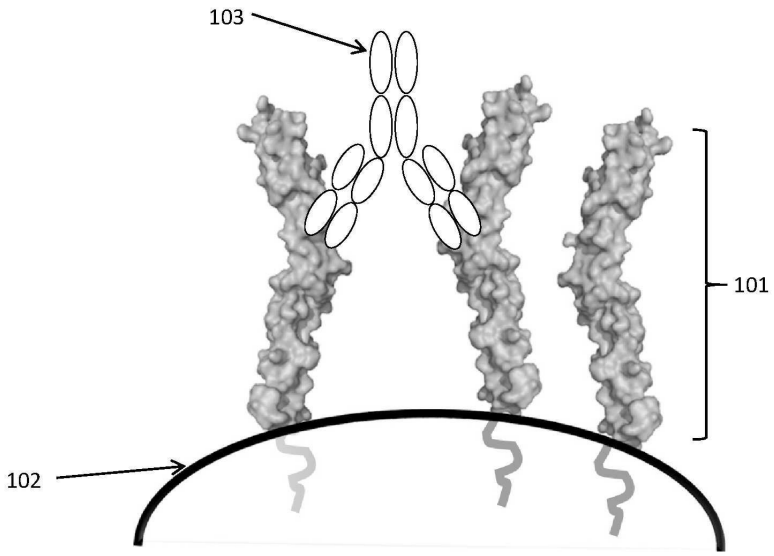
[0654]

			LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	ABP109	전체 경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQ QHSVFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

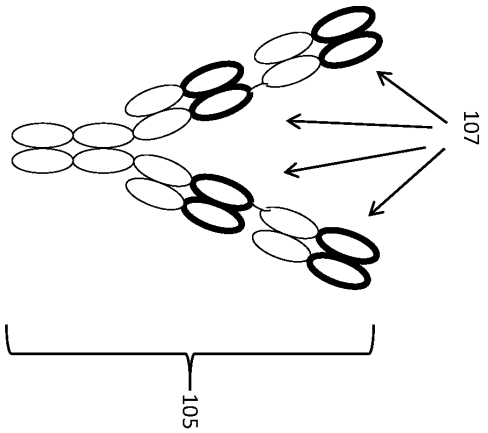
[0655]

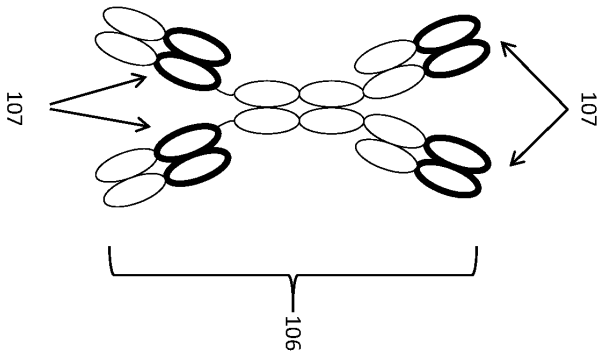
도면

도면1a

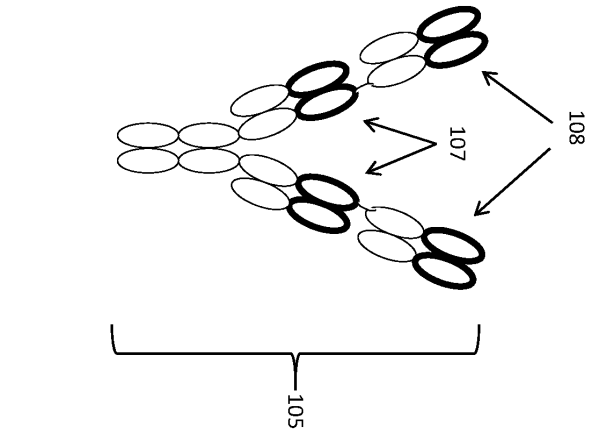


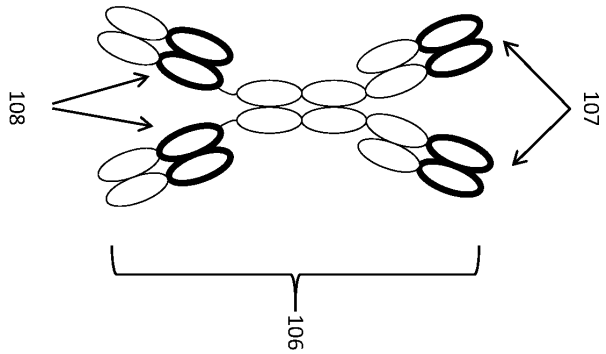
도면1b



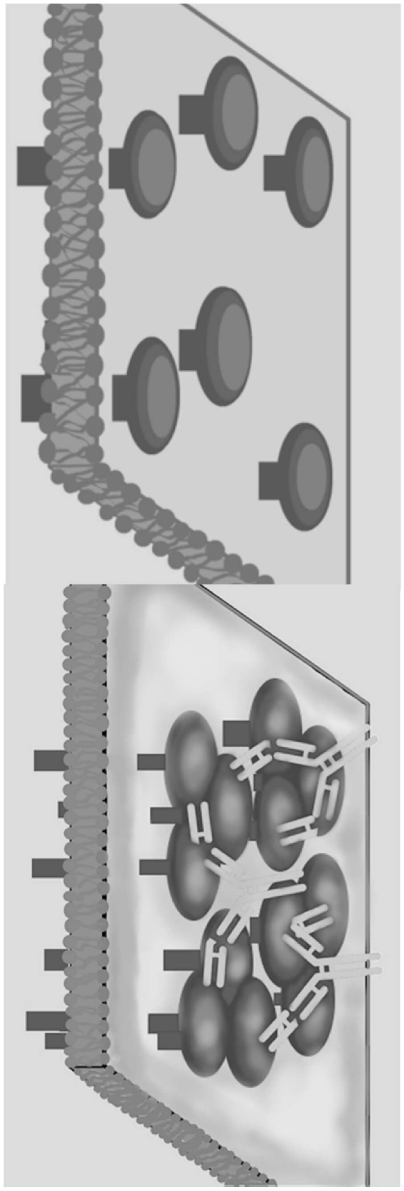


도면1c

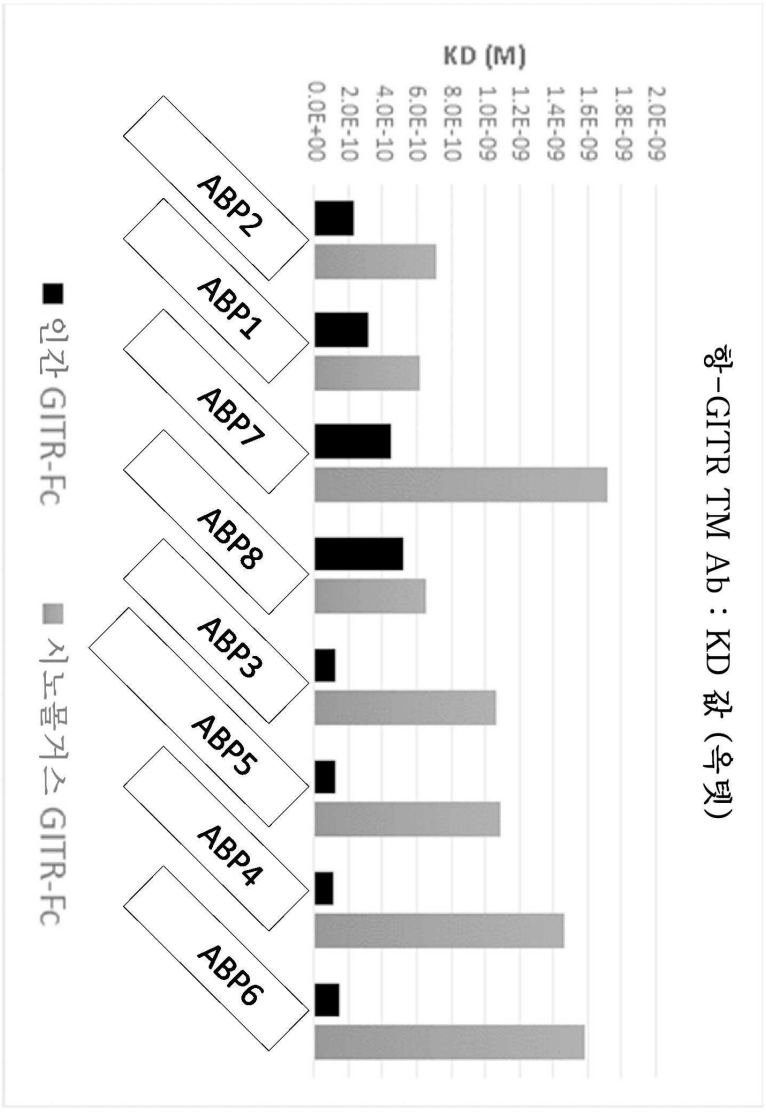




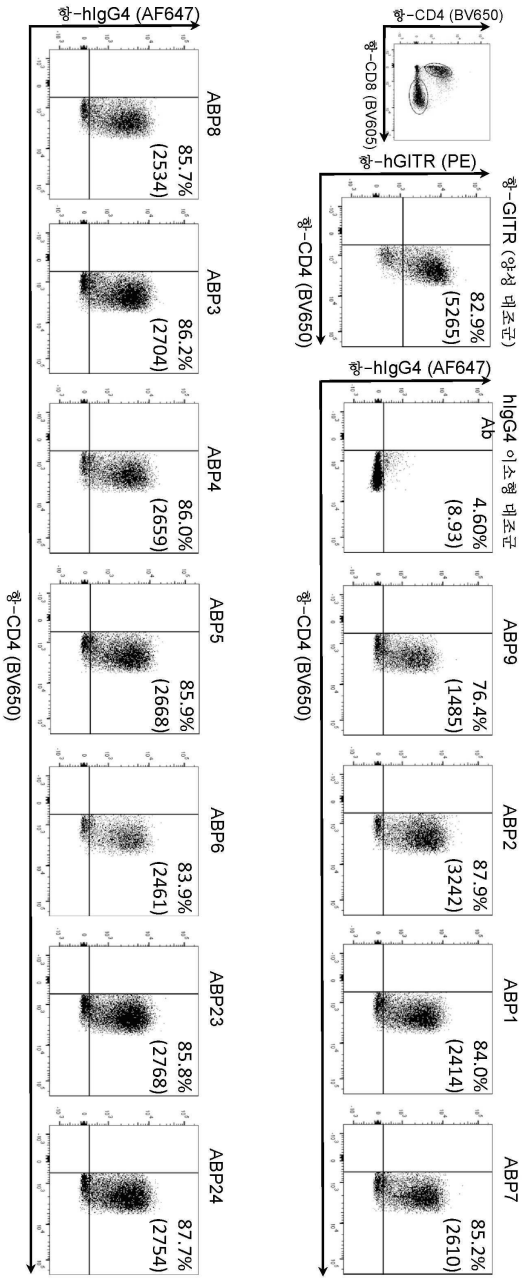
도면1d



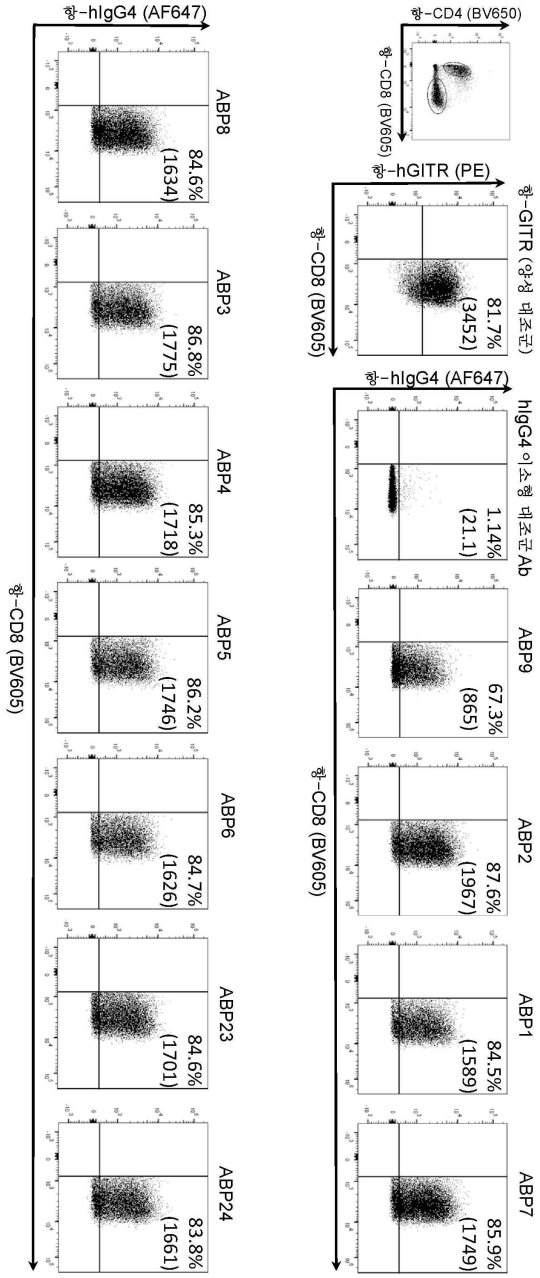
도면2


항-GITR TM Ab : KD 값 (옥텟)
KD (M)
2.0E-09
1.8E-09
1.6E-09
1.4E-09
1.2E-09
1.0E-09
8.0E-10
6.0E-10
4.0E-10
2.0E-10
0.0E+00
ABP2
ABP1
ABP7
ABP8
ABP3
ABP5
ABP4
ABP6
인간 GITR-Fc
시노몰거스 GITR-Fc

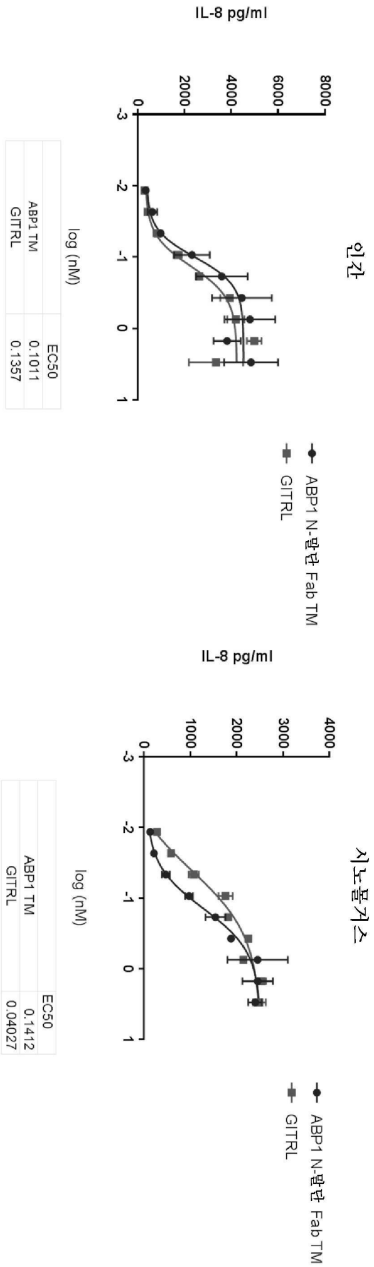
도면3a


항-CD4 (BV650)
항-CD8 (BV605)
항-hGITR (PE)
항-GITR (양성 대조군)
82.9%
(5265)
항-CD4 (BV650)
항-hIgG4 (AF647)
hIgG4 이소형 대조군
Ab
4.60%
(8.93)
ABP9
76.4%
(1485)
ABP2
87.9%
(3242)
ABP1
84.0%
(2414)
ABP7
85.2%
(2610)
ABP8
85.7%
(2534)
ABP3
86.2%
(2704)
ABP4
86.0%
(2659)
ABP5
85.9%
(2668)
ABP6
83.9%
(2461)
ABP23
85.8%
(2768)
ABP24
87.7%
(2754)

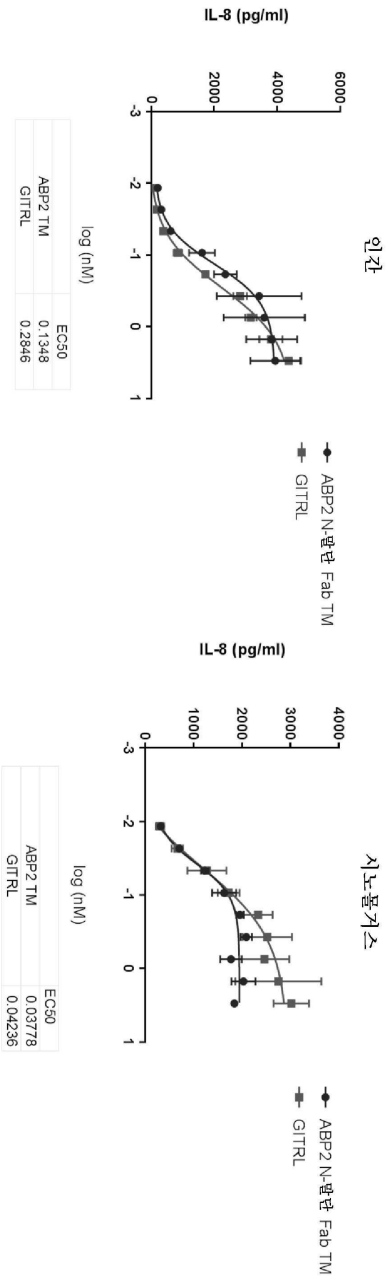
도면3b


항-CD4 (BV650)
항-CD8 (BV605)
항-hGITR (PE)
항-GITR (양성 대조군)
81.7%
(3452)
항-CD8 (BV605)
항-hIgG4 (AF647)
hIgG4 이소형 대조군 Ab
1.14%
(21.1)
ABP9
67.3%
(865)
ABP2
87.6%
(1967)
ABP1
84.5%
(1589)
ABP7
85.9%
(1749)
항-CD8 (BV605)
항-hIgG4 (AF647)
ABP8
84.6%
(1634)
ABP3
86.8%
(1775)
ABP4
85.3%
(1718)
ABP5
86.2%
(1746)
ABP6
84.7%
(1626)
ABP23
84.6%
(1701)
ABP24
83.8%
(1661)
항-CD8 (BV605)

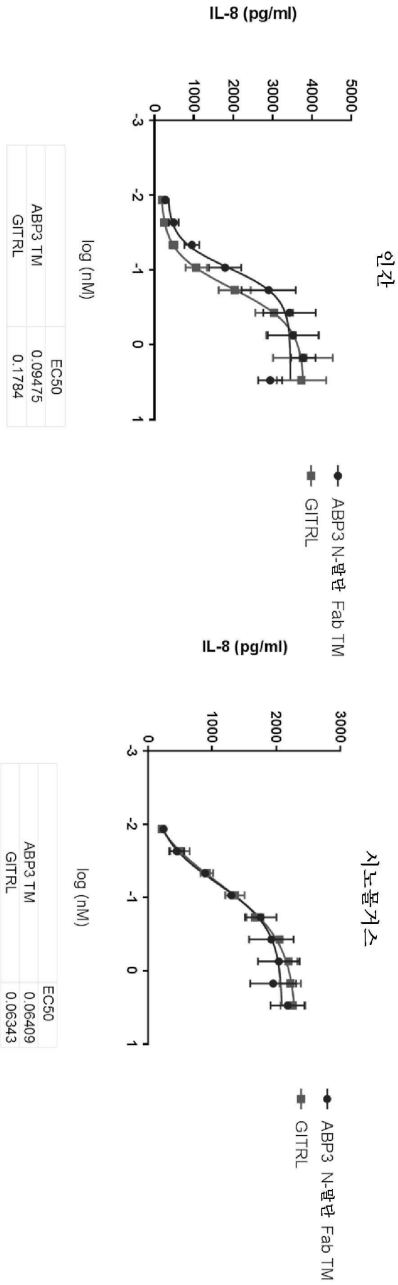
도면4a


IL-8 pg/ml
8000
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
인간
ABP1 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP1 TM 0.1011
GITRL 0.1357
IL-8 pg/ml
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
시노몰거스
ABP1 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP1 TM 0.1412
GITRL 0.04027

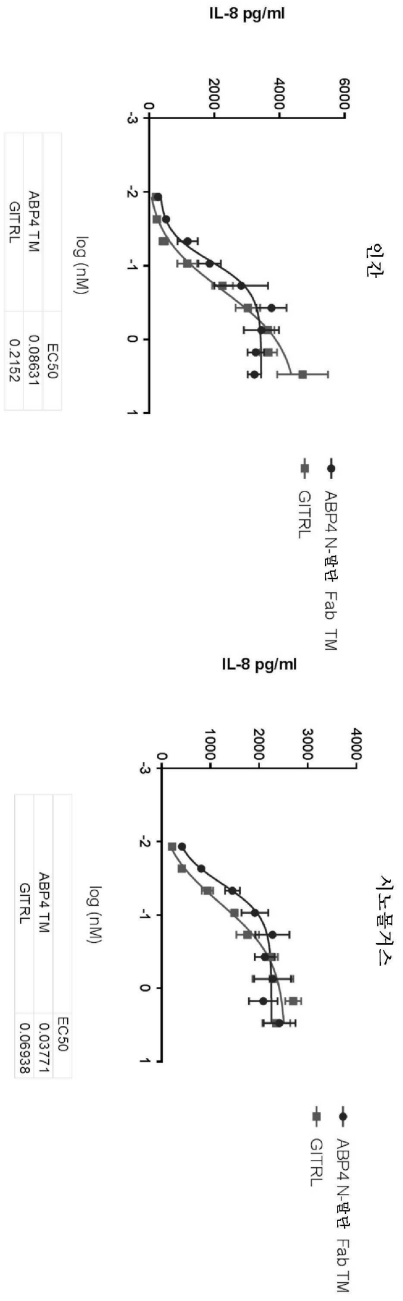
도면4b


인간
IL-8 (pg/ml)
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
ABP2 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP2 TM 0.1348
GITRL 0.2846
시노몰거스
IL-8 (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
ABP2 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP2 TM 0.03778
GITRL 0.04236

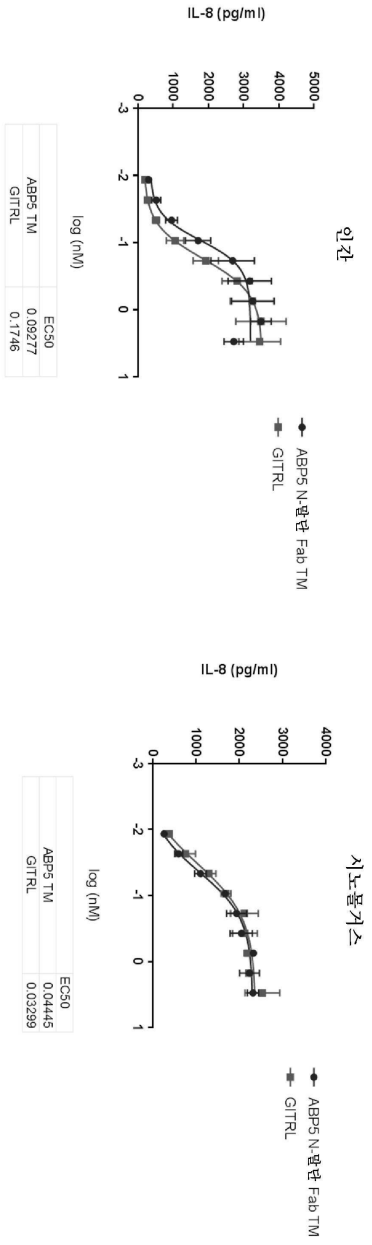
도면4c


인간
IL-8 (pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
ABP3 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP3 TM 0.09475
GITRL 0.1784
시노몰거스
IL-8 (pg/ml)
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
ABP3 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP3 TM 0.06409
GITRL 0.06343

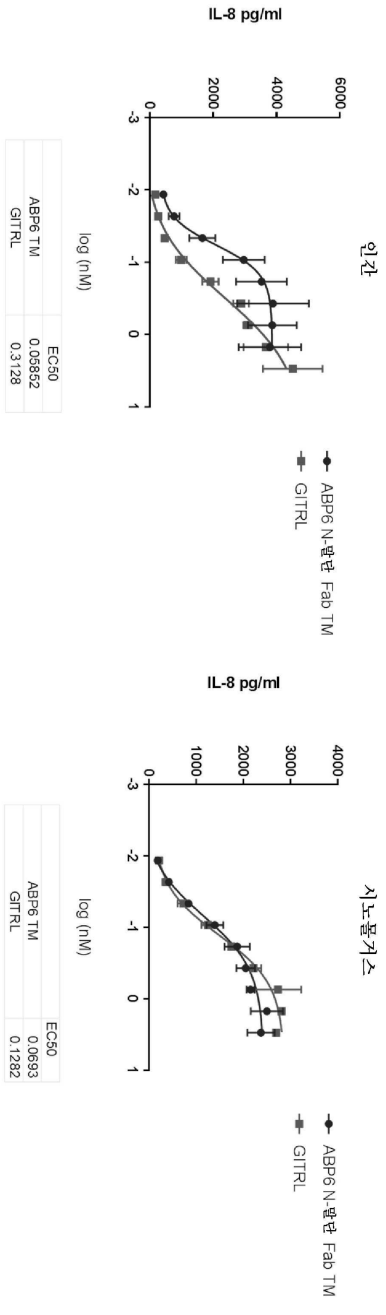
도면4d


IL-8 pg/ml
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
인간
ABP4 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP4 TM 0.08631
GITRL 0.2152
IL-8 pg/ml
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
시노몰거스
ABP4 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP4 TM 0.03771
GITRL 0.06938

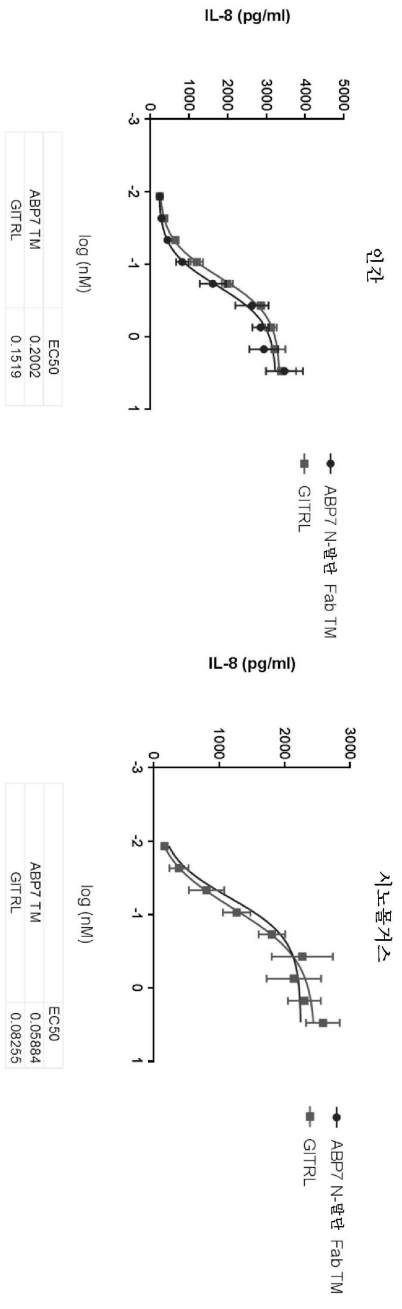
도면4e


IL-8 (pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
인간
ABP5 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP5 TM 0.09277
GITRL 0.1746
IL-8 (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
시노몰거스
ABP5 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP5 TM 0.04445
GITRL 0.03299

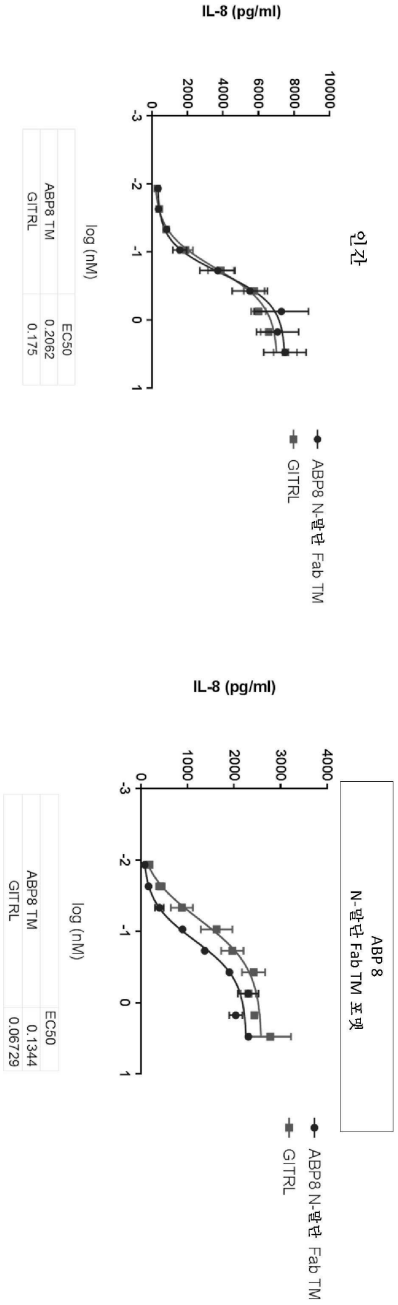
도면4f


IL-8 pg/ml
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
인간
ABP6 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP6 TM 0.06852
GITRL 0.3128
IL-8 pg/ml
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
시노몰거스
ABP6 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP6 TM 0.0693
GITRL 0.1282

도면4g

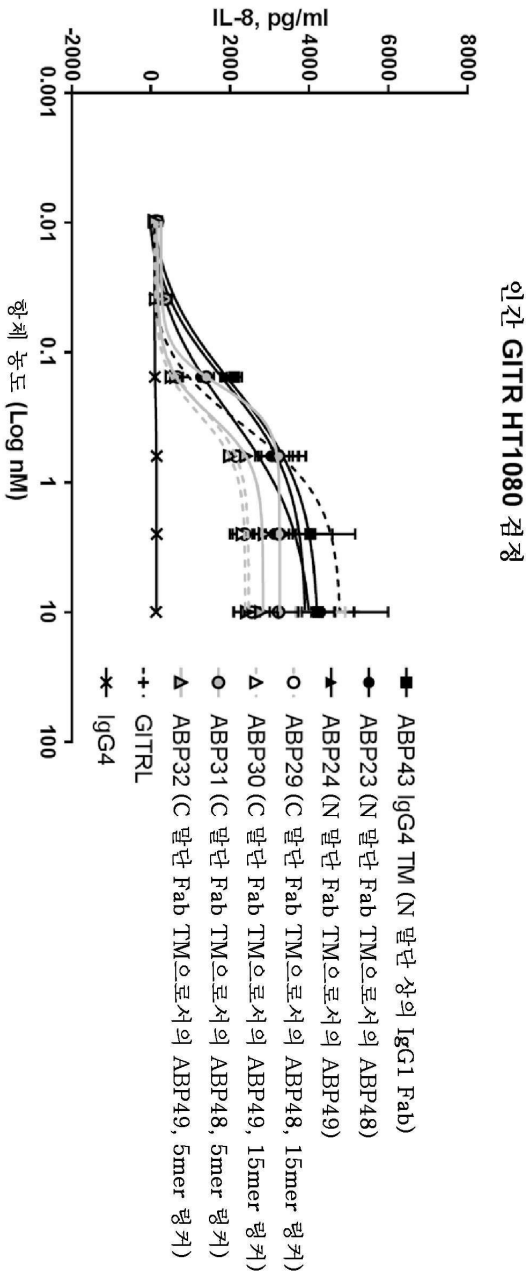

IL-8 (pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
인간
ABP7 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP7 TM 0.2002
GITRL 0.1519
IL-8 (pg/ml)
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
시노몰거스
ABP7 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP7 TM 0.05884
GITRL 0.08255

도면4h

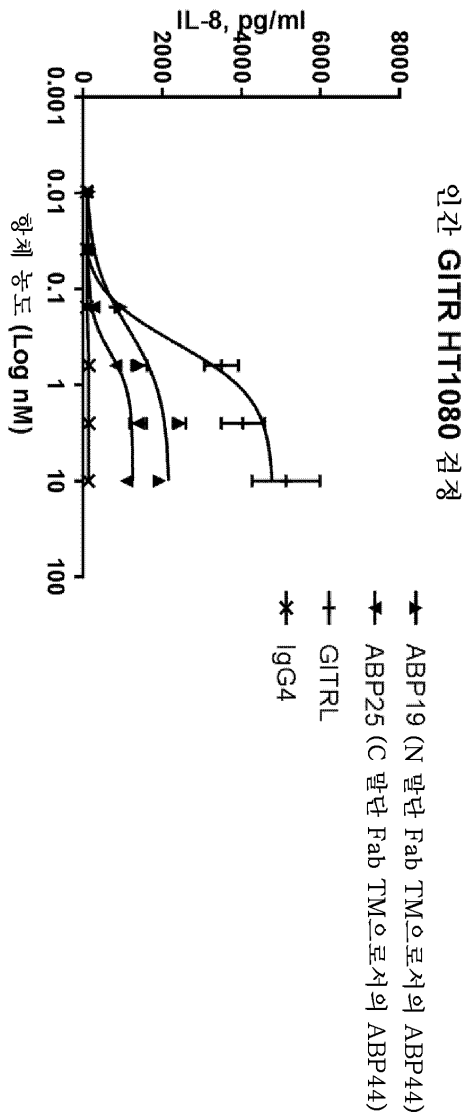

IL-8 (pg/ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
인간
ABP8 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP8 TM 0.2062
GITRL 0.175

IL-8 (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
log (nM)
ABP 8
N-말단 Fab TM 포맷
ABP8 N-말단 Fab TM
GITRL
EC50
ABP8 TM 0.1344
GITRL 0.06729

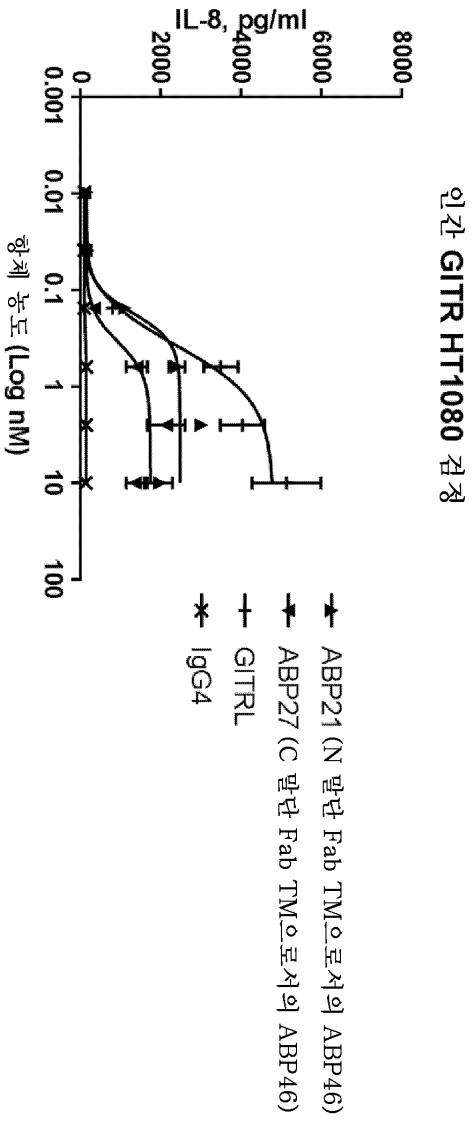
도면5a


인간 GITR HT1080 검정
IL-8, pg/ml
8000
6000
4000
2000
0
-2000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
항체 농도 (Log nM)
ABP43 IgG4 TM (N 말단 상의 IgG1 Fab)
ABP23 (N 말단 Fab TM으로서의 ABP48)
ABP24 (N 말단 Fab TM으로서의 ABP49)
ABP29 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP48, 15mer 링커)
ABP30 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP49, 15mer 링커)
ABP31 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP48, 5mer 링커)
ABP32 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP49, 5mer 링커)
GITRL
IgG4

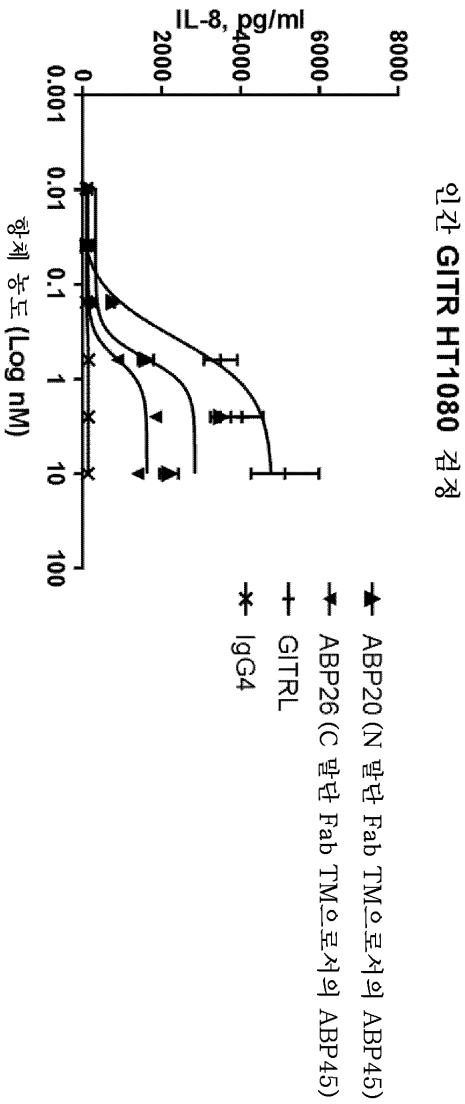
도면5b


인간 GITR HT1080 검정
IL-8, pg/ml
0
2000
4000
6000
8000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
항체 농도 (Log nM)
ABP19 (N 말단 Fab TM으로서의 ABP44)
ABP25 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP44)
GITRL
IgG4

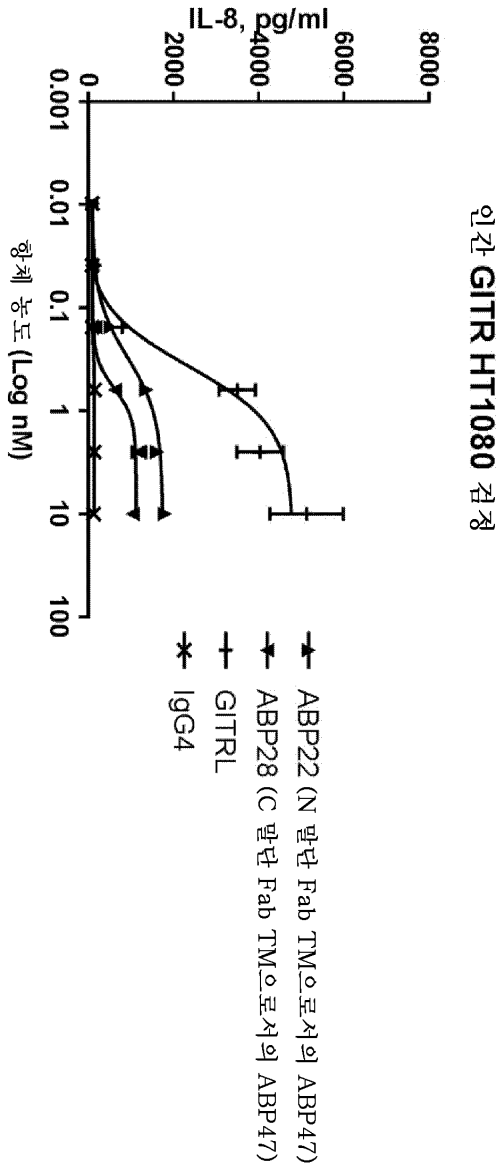
도면5c


인간 GITR HT1080 검정
IL-8, pg/ml
0
2000
4000
6000
8000
항체 농도 (Log nM)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
ABP21 (N 말단 Fab TM으로서의 ABP46)
ABP27 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP46)
GITRL
IgG4

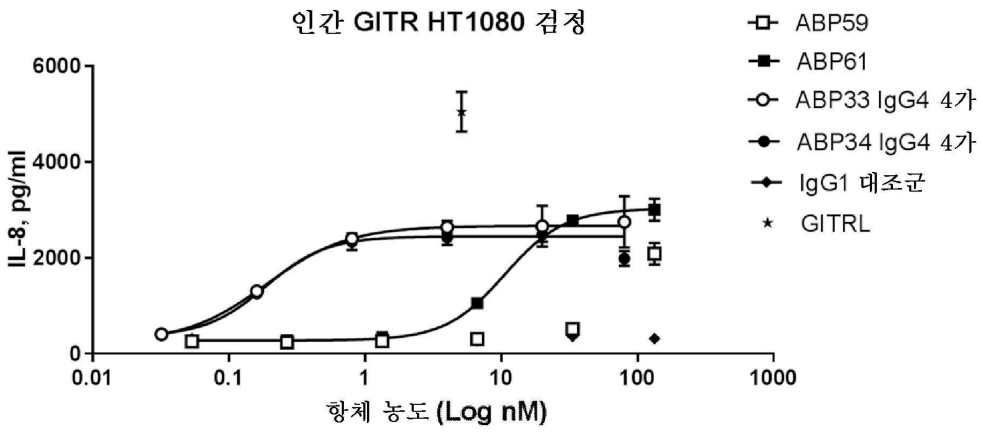
도면5d


인간 GITR HT1080 검정
IL-8, pg/ml
0
2000
4000
6000
8000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
항체 농도 (Log nM)
ABP20 (N 말단 Fab TM으로서의 ABP45)
ABP26 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP45)
GITRL
IgG4

도면5e

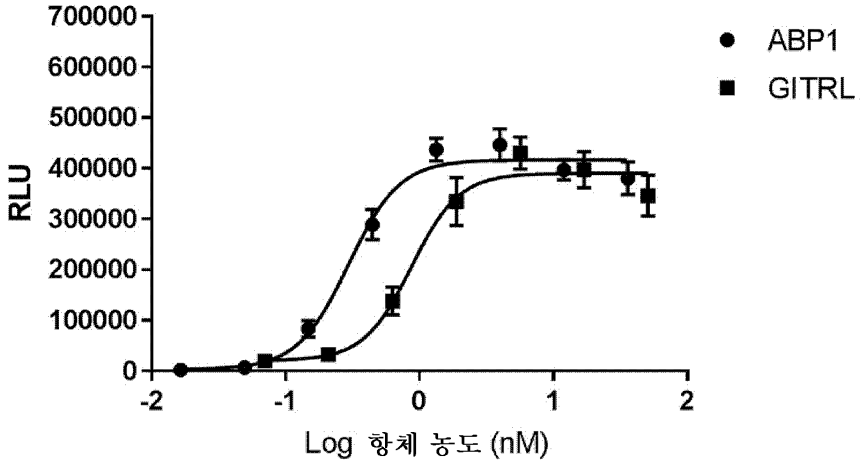

인간 GITR HT1080 검정
IL-8, pg/ml
0
2000
4000
6000
8000
항체 농도 (Log nM)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
ABP22 (N 말단 Fab TM으로서의 ABP47)
ABP28 (C 말단 Fab TM으로서의 ABP47)
GITRL
IgG4

도면6



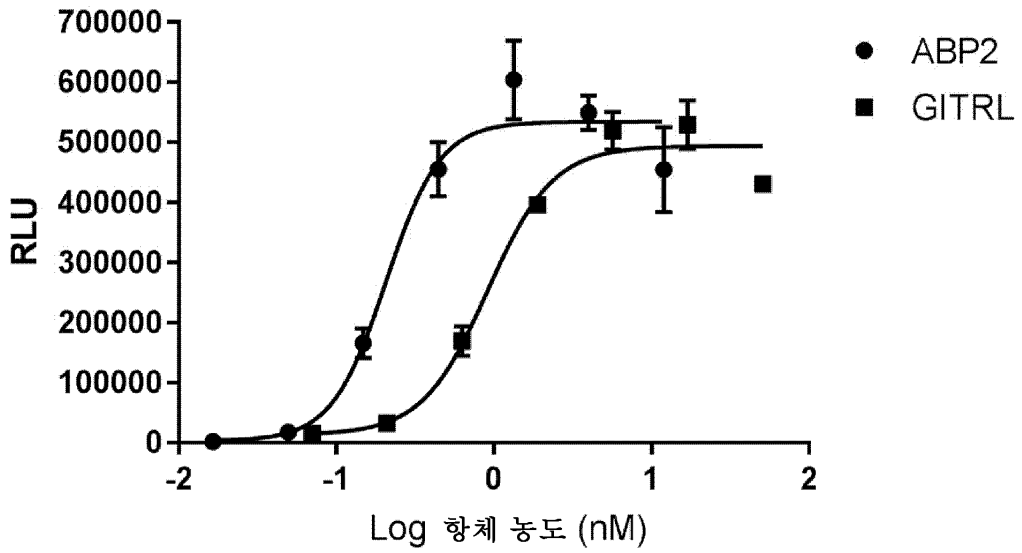
	EC50 (nM)
ABP59 IgG4	측정될 수 없음
ABP61 IgG4	10.6
ABP33 IgG4 4가	0.19
ABP34 IgG4 4가	0.19

도면7a



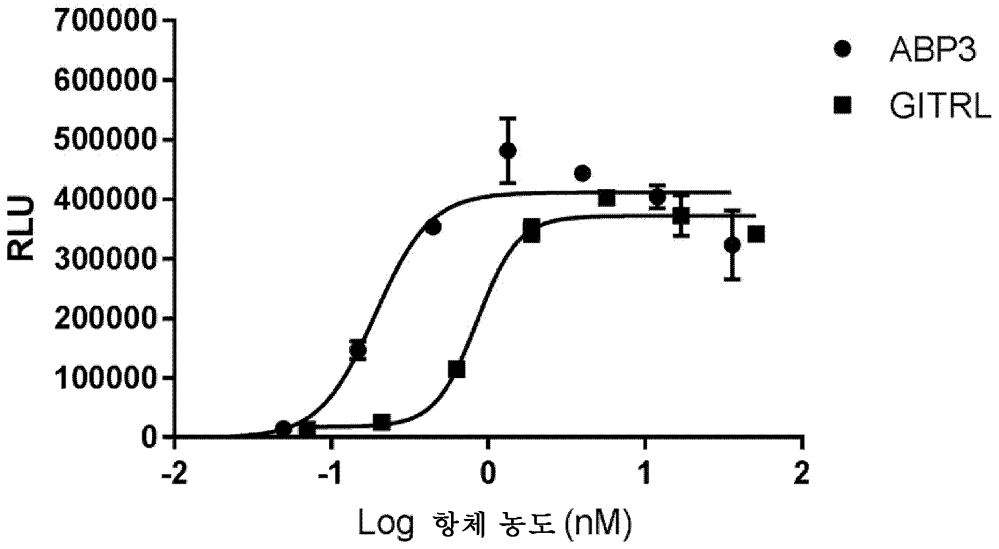
	ABP1	GITRL
EC50	0.2952	0.8697

도면7b



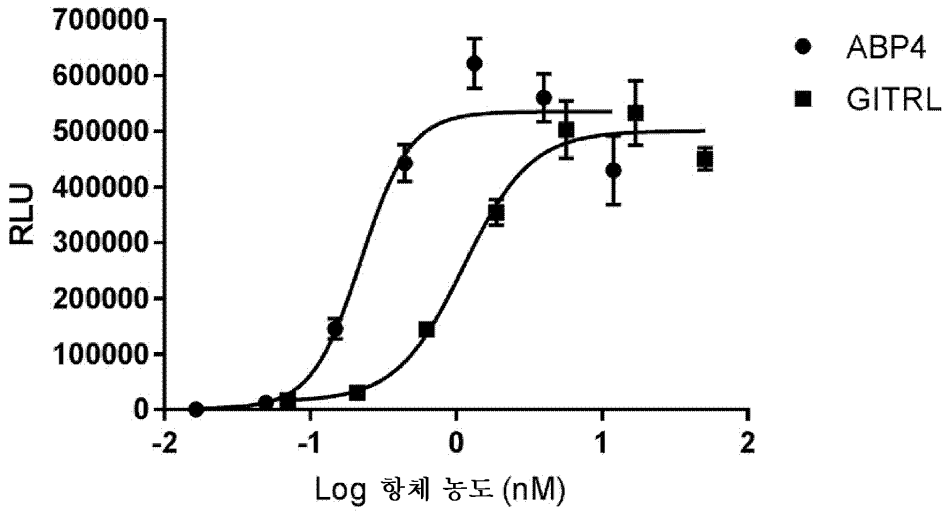
	ABP2	GITRL
EC50	0.2069	0.9141

도면7c



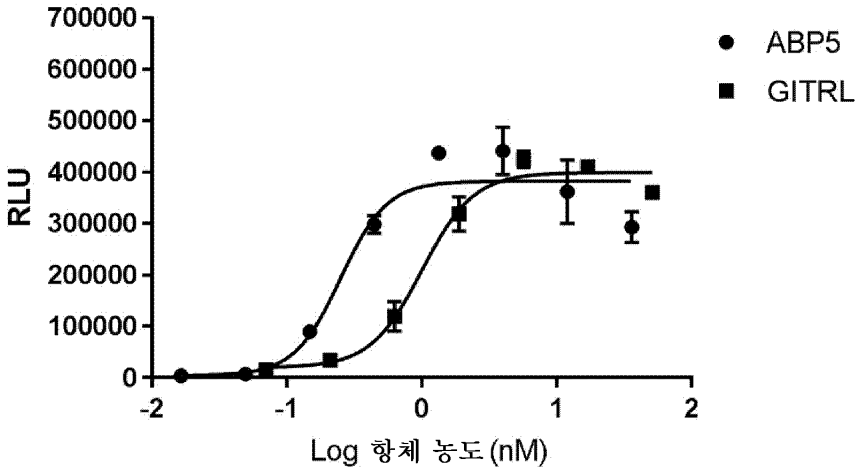
	ABP3	GITRL
EC50	0.19	0.8477

도면7d



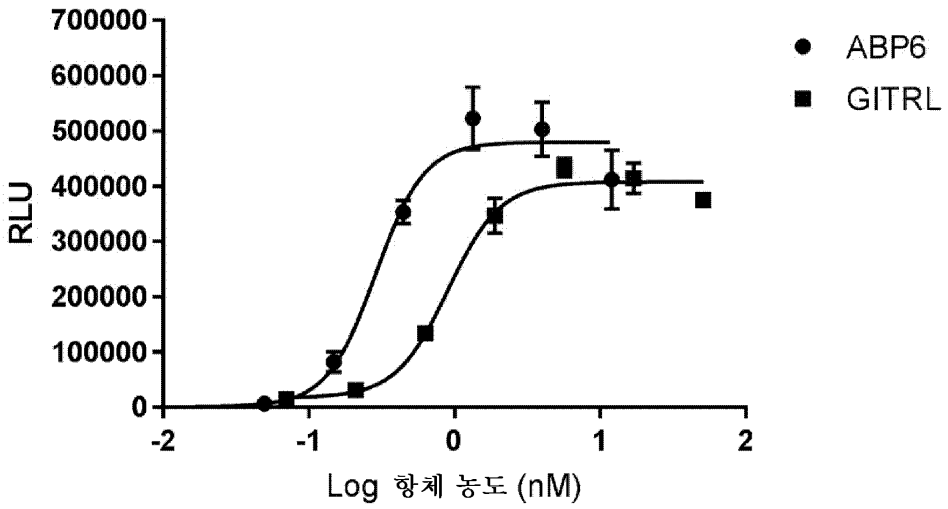
	ABP4	GITRL
EC50	0.2224	1.127

도면7e



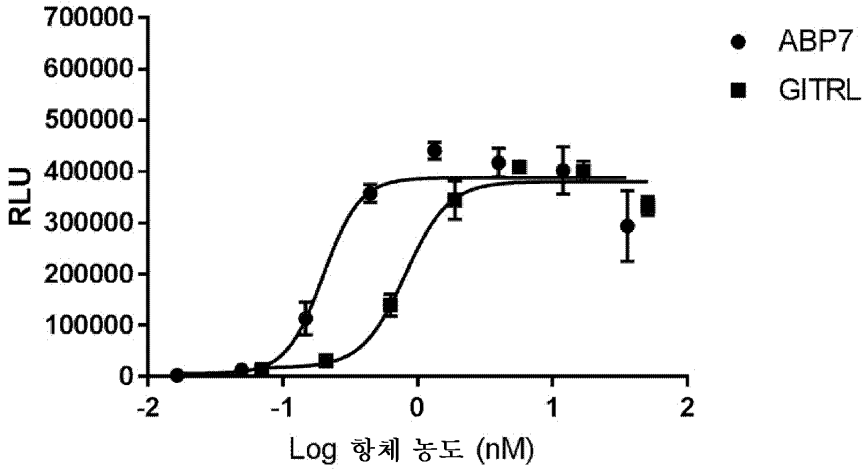
	ABP5	GITRL
EC50	0.2501	1.006

도면7f



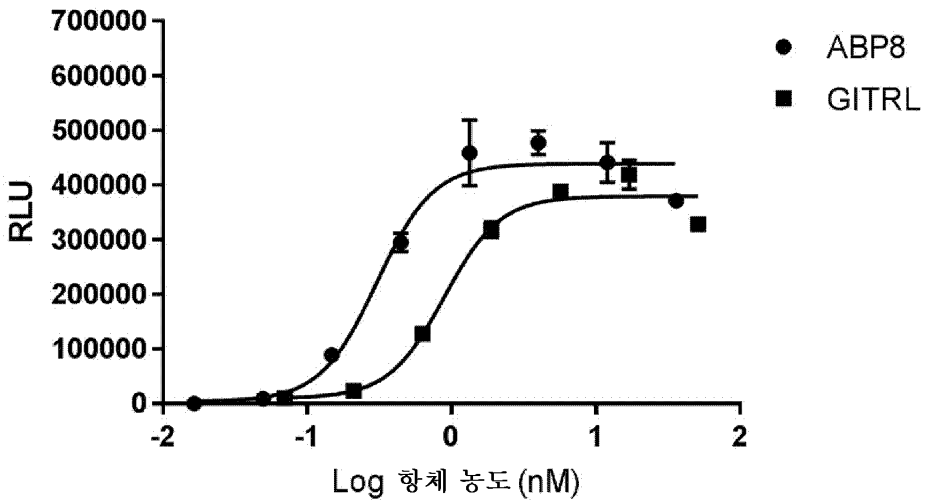
	ABP6	GITRL
EC50	0.287	0.9021

도면7g



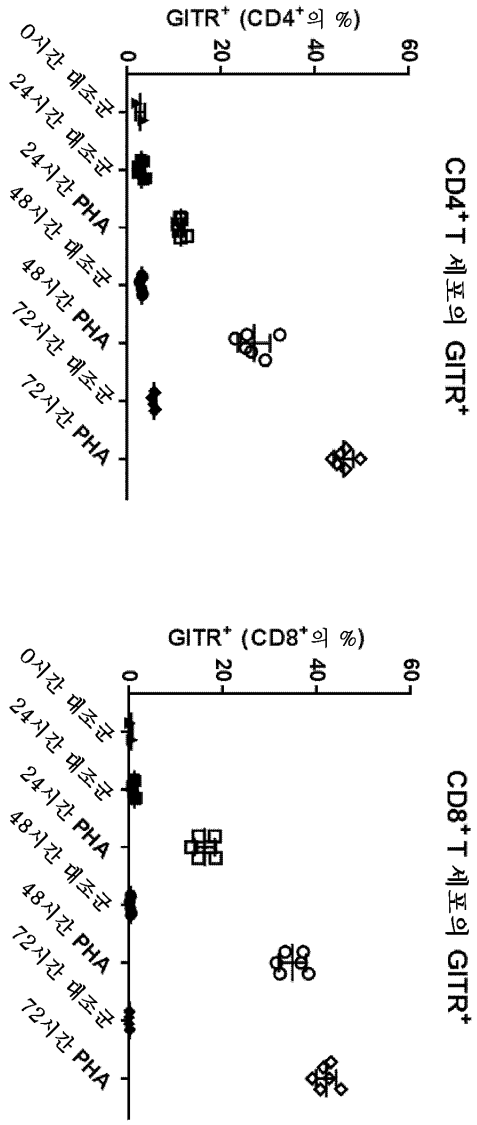
	ABP7	GITRL
EC50	0.1992	0.8096

도면7h

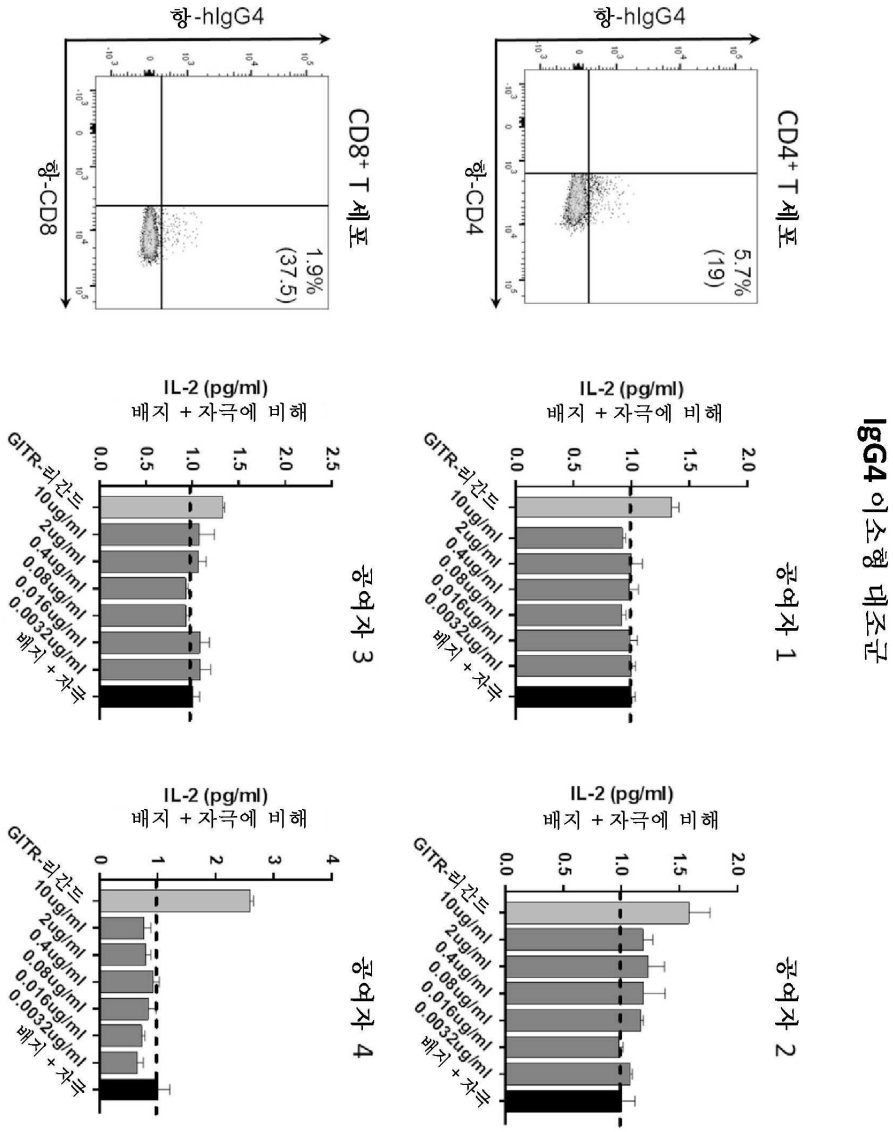


	ABP8	GITRL
EC50	0.3034	0.888

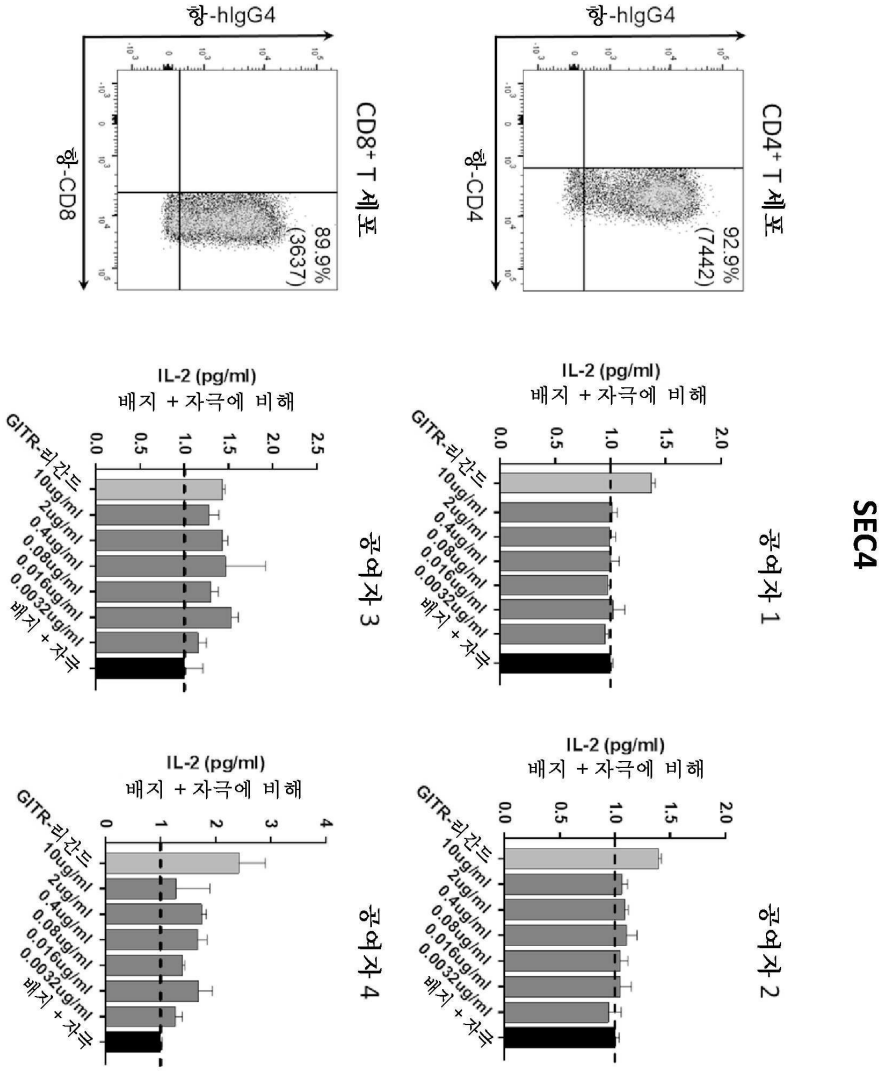
도면8a


GITR+ (CD4+의 %)
0
20
40
60
0시간 대조군
24시간 대조군
24시간 PHA
48시간 대조군
48시간 PHA
72시간 대조군
72시간 PHA
CD4+ T 세포의 GITR+
GITR+ (CD8+의 %)
0
20
40
60
0시간 대조군
24시간 대조군
24시간 PHA
48시간 대조군
48시간 PHA
72시간 대조군
72시간 PHA
CD8+ T 세포의 GITR+

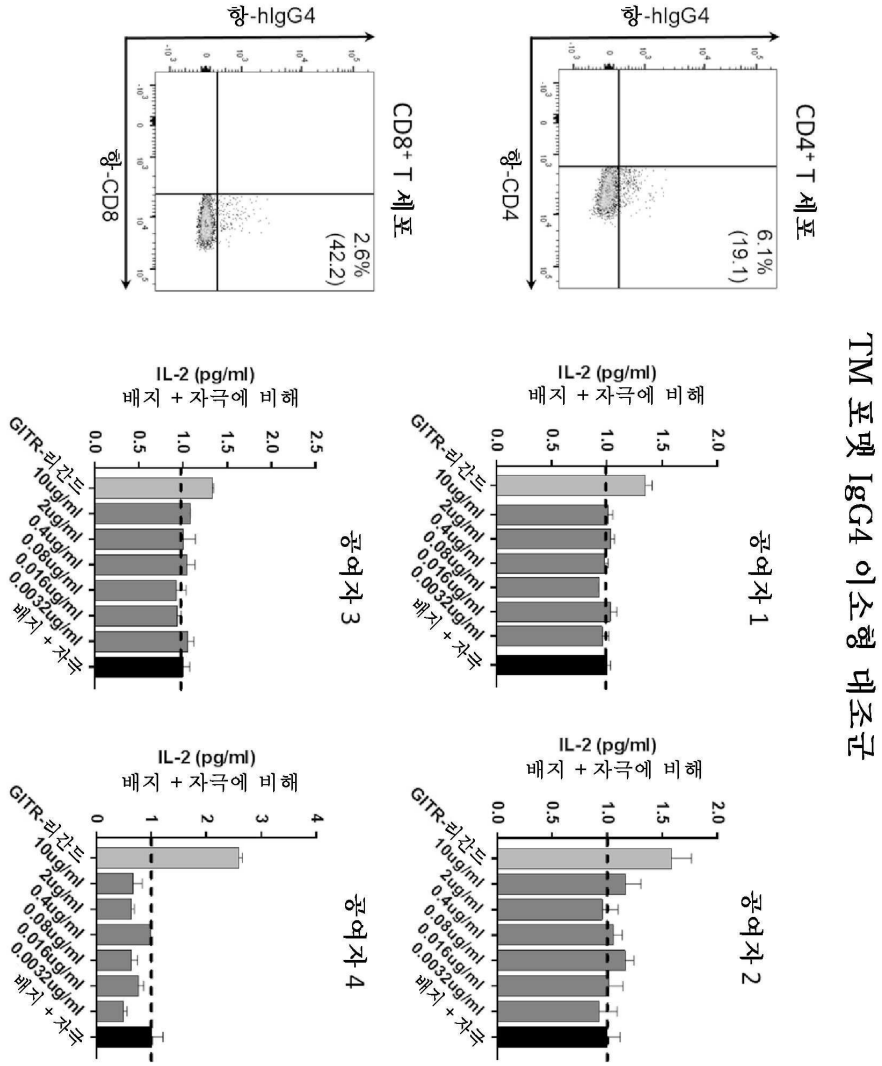
도면8b


IgG4 이소형 대조군
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
5.7%
(19)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
1.9%
(37.5)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

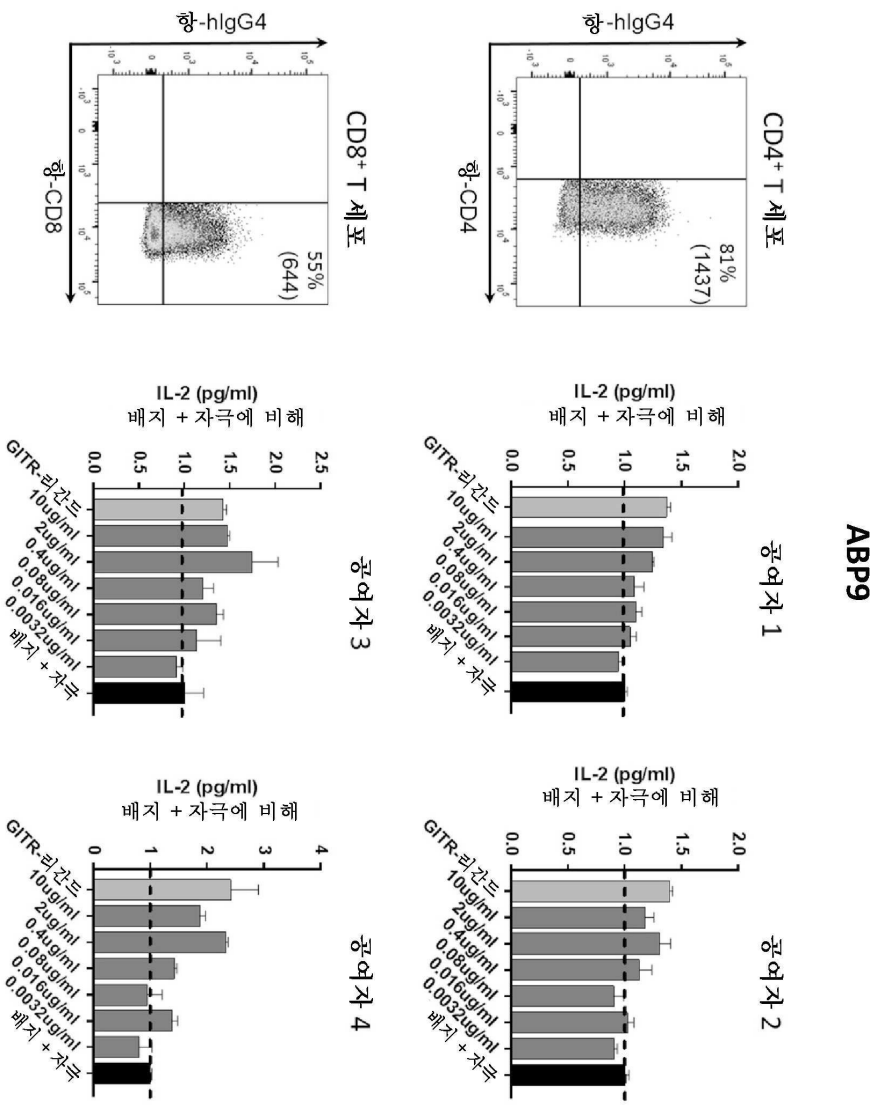
도면8c


SEC4
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
92.9%
(7442)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
89.9%
(3637)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

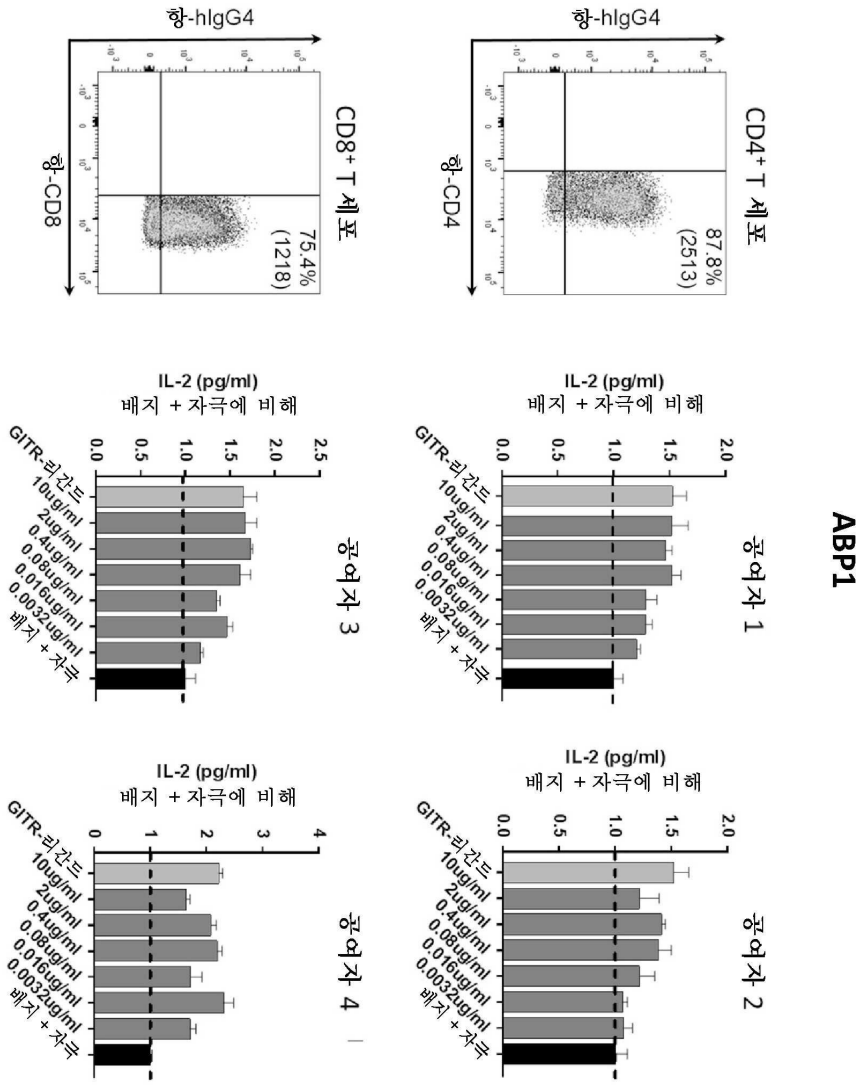
도면8d


TM 포맷 IgG4 이소형 대조군
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
6.1%
(19.1)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
2.6%
(42.2)
공여자 1
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극
공여자 2
공여자 3
공여자 4

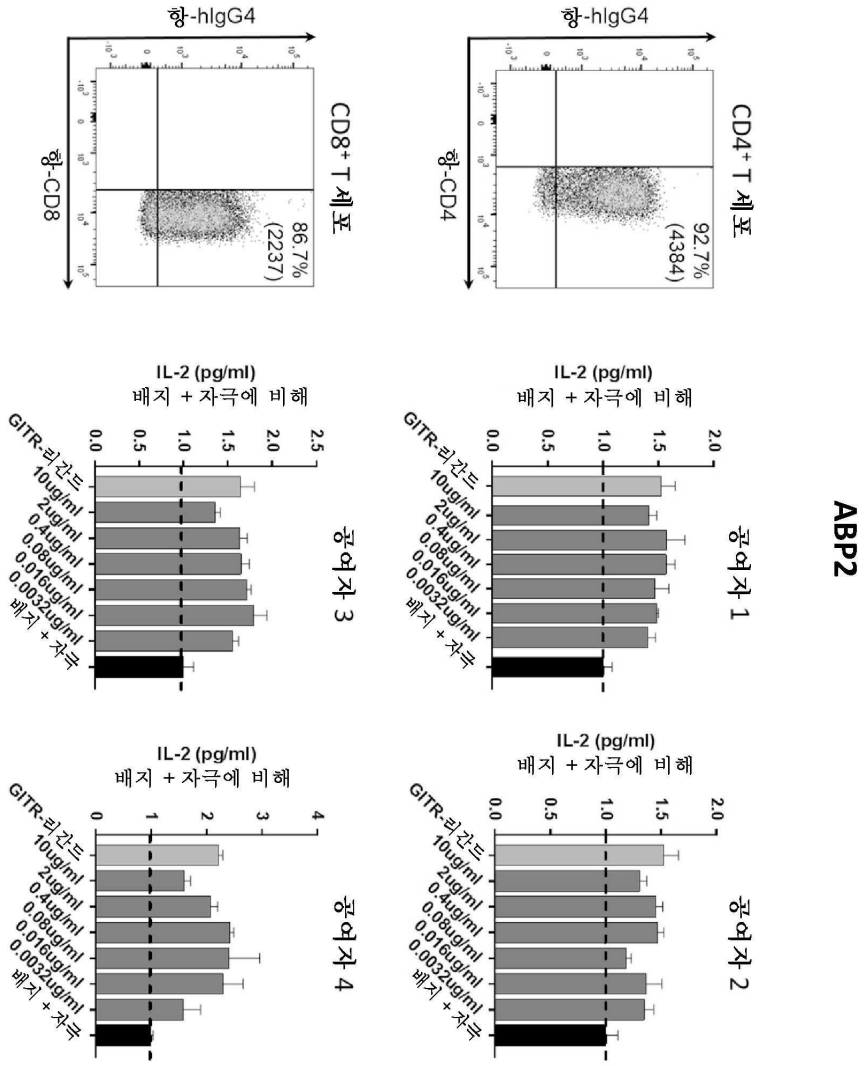
도면8e


ABP9
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
81%
(1437)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
55%
(644)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

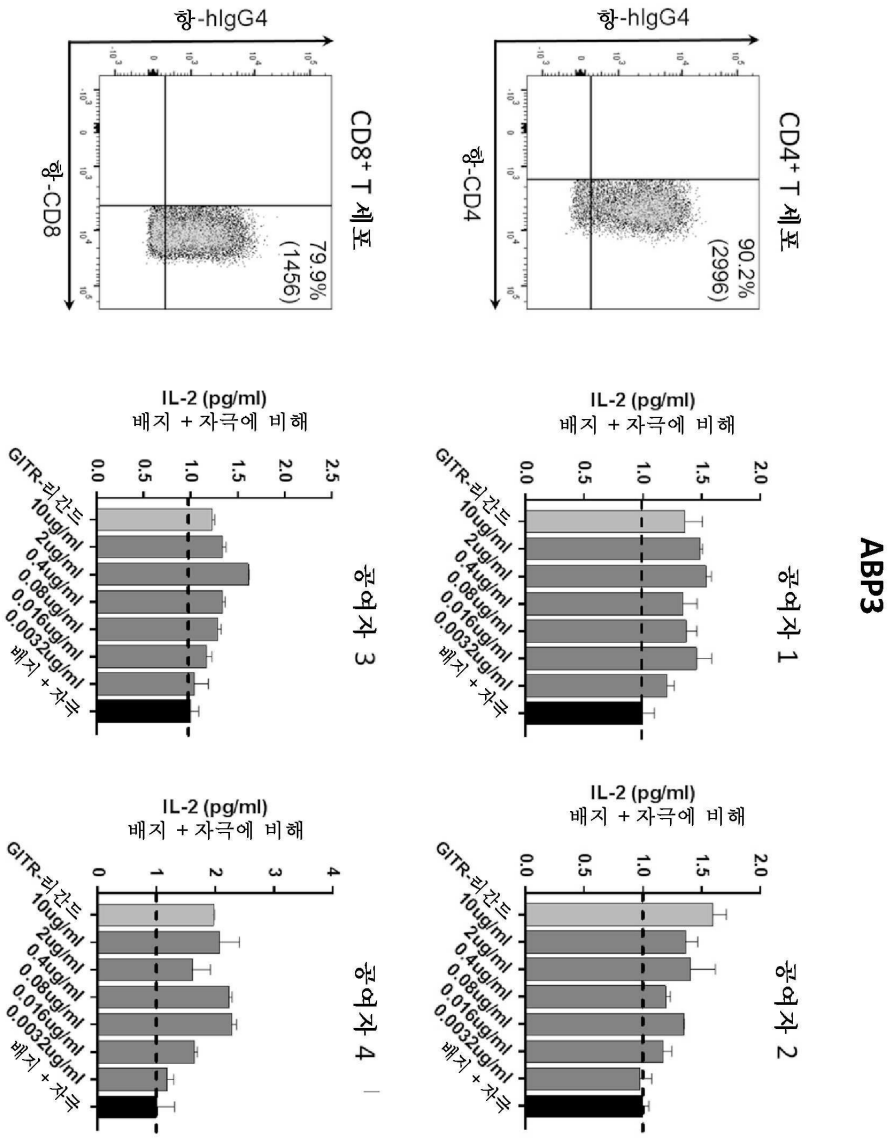
도면8f


ABP1
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
87.8%
(2513)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
75.4%
(1218)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

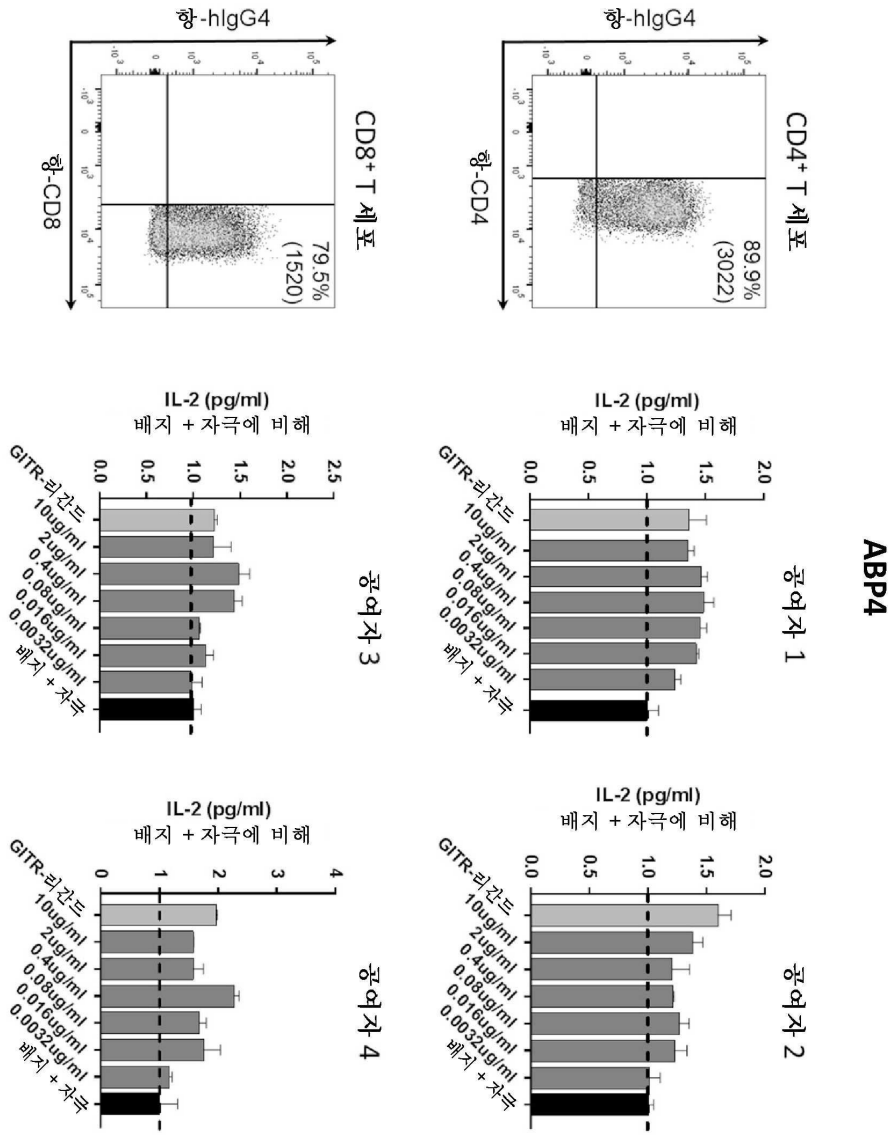
도면8g


ABP2
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
92.7%
(4384)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
86.7%
(2237)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

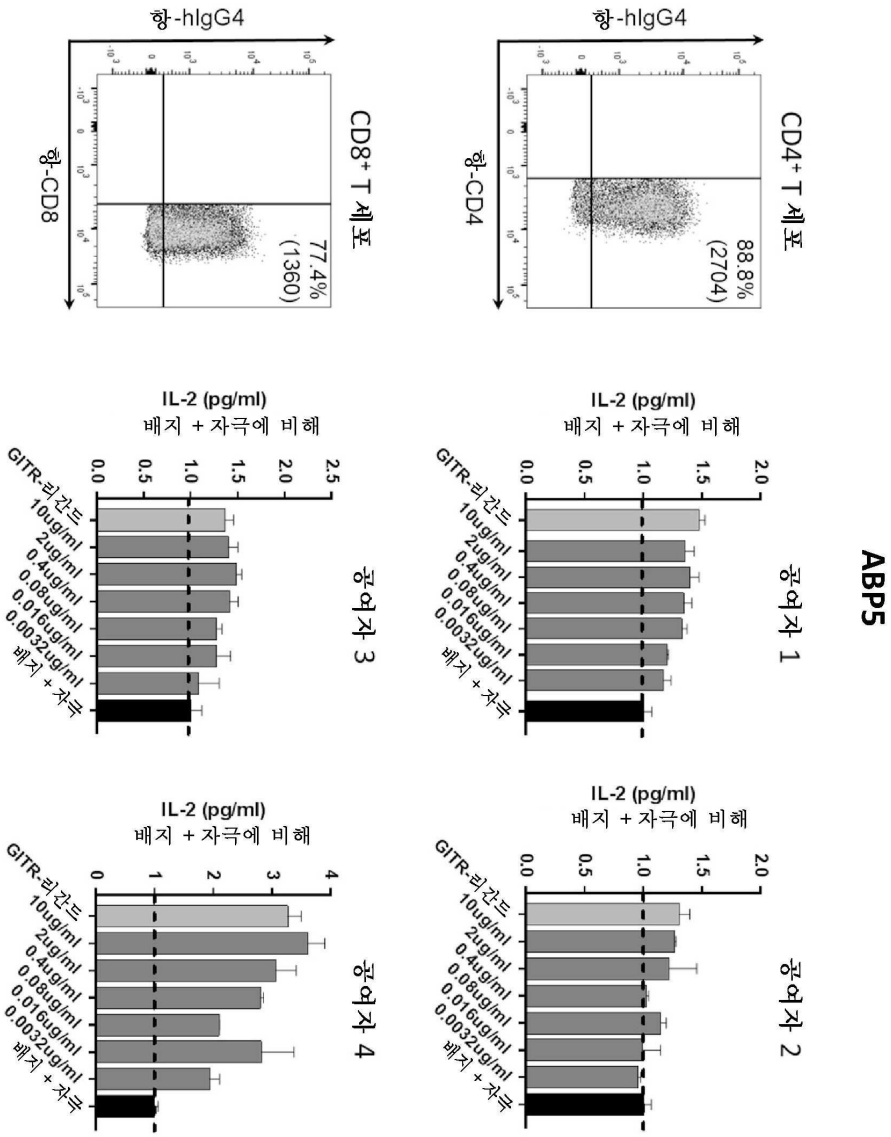
도면8h


ABP3
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
90.2%
(2996)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
79.9%
(1456)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

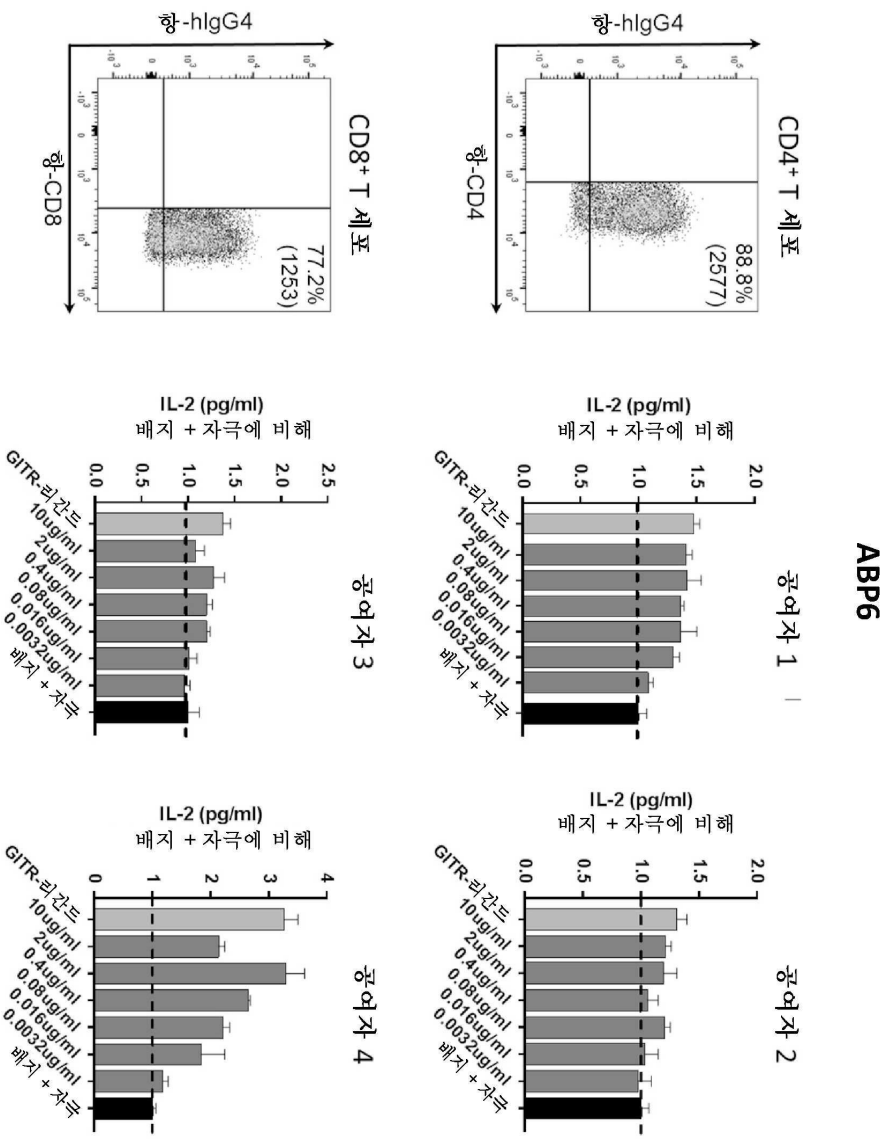
도면8i


ABP4
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
89.9%
(3022)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
79.5%
(1520)
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4

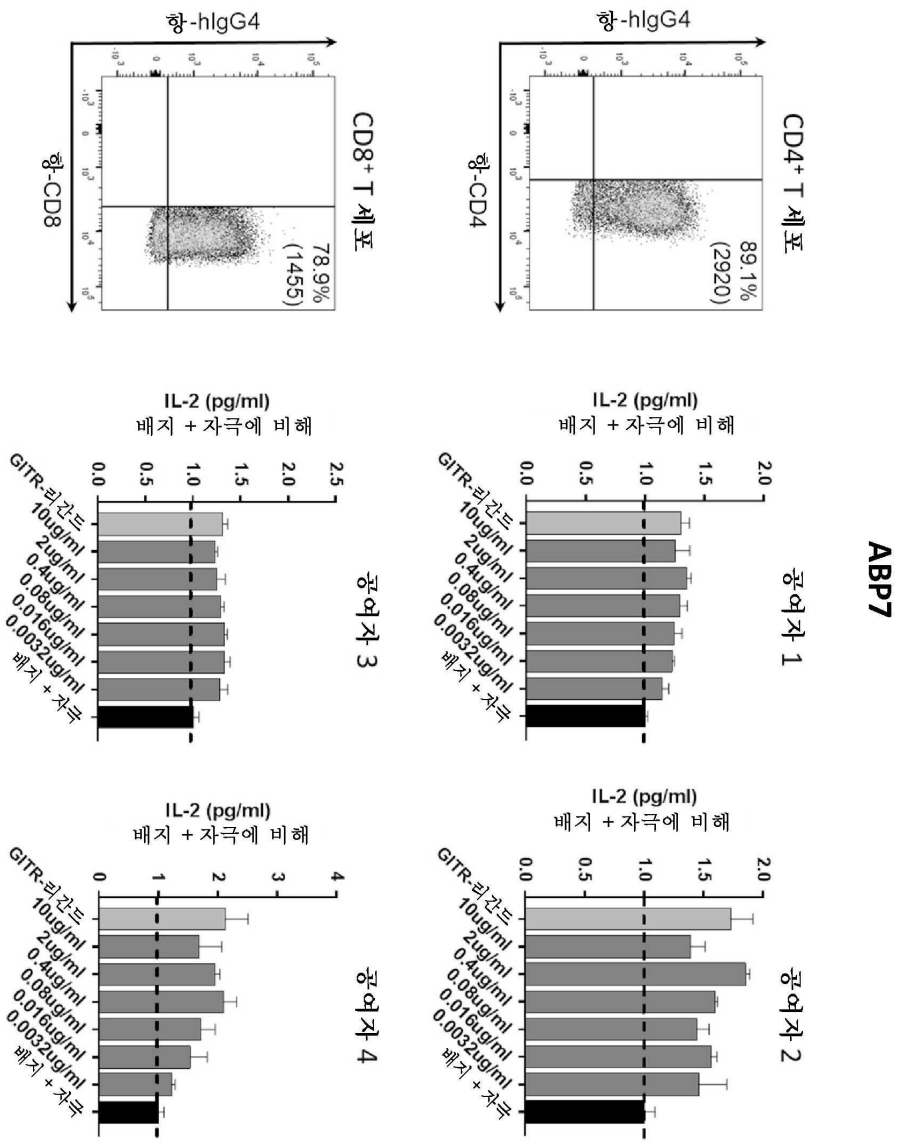
도면8j


ABP5
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
88.8%
(2704)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
77.4%
(1360)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드 10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

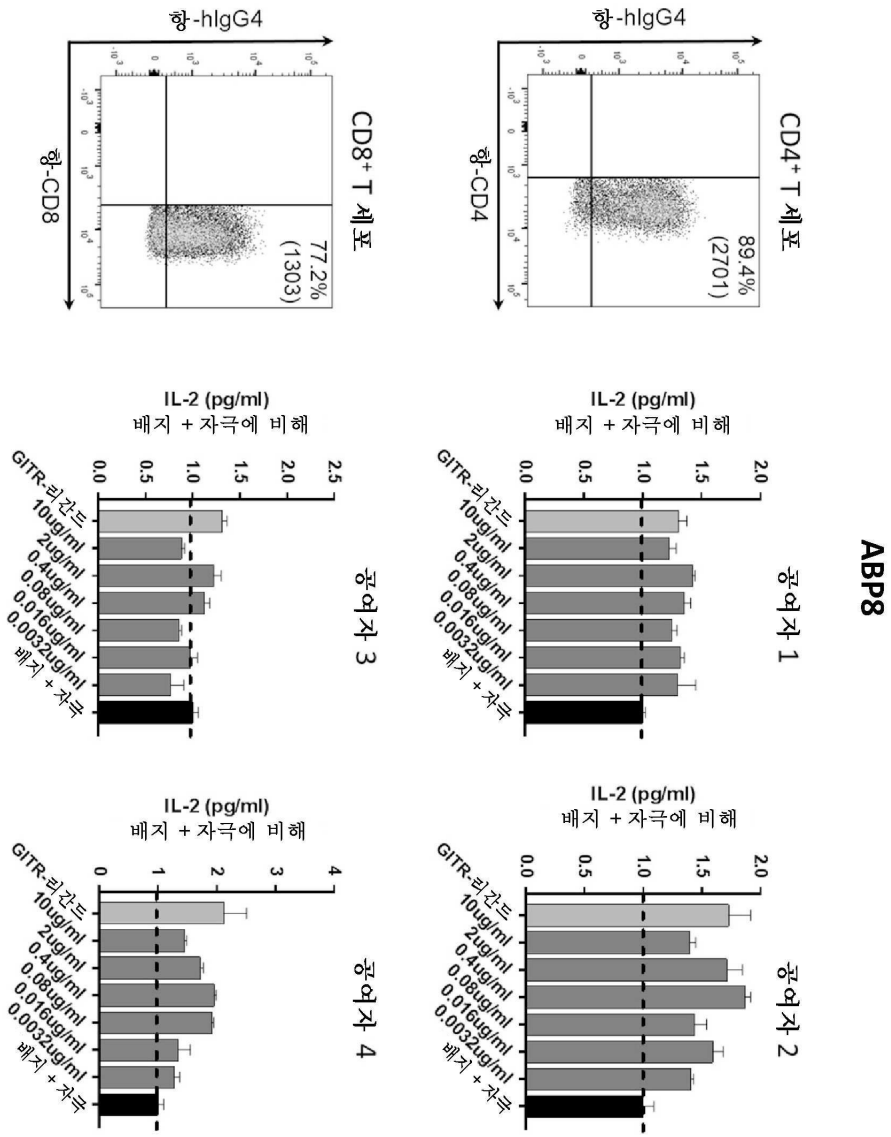
도면8k


ABP6
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
88.8%
(2577)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
77.2%
(1253)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

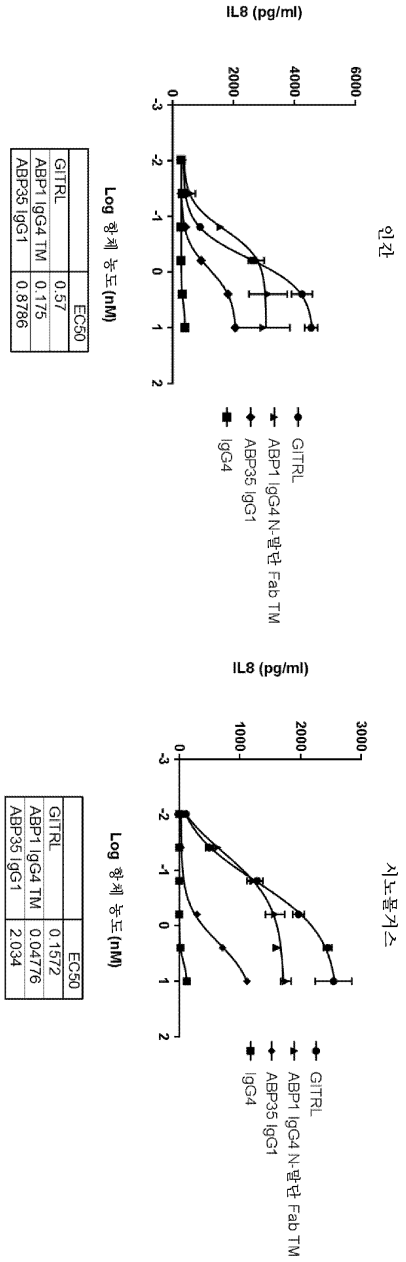
도면81


ABP7
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
89.1%
(2920)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
78.9%
(1455)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

도면8m


ABP8
CD4+ T 세포
항-hIgG4
항-CD4
89.4%
(2701)
CD8+ T 세포
항-hIgG4
항-CD8
77.2%
(1303)
공여자 1
공여자 2
공여자 3
공여자 4
IL-2 (pg/ml)
배지 + 자극에 비해
GITR-리간드
10ug/ml
2ug/ml
0.4ug/ml
0.08ug/ml
0.016ug/ml
0.0032ug/ml
배지 + 자극

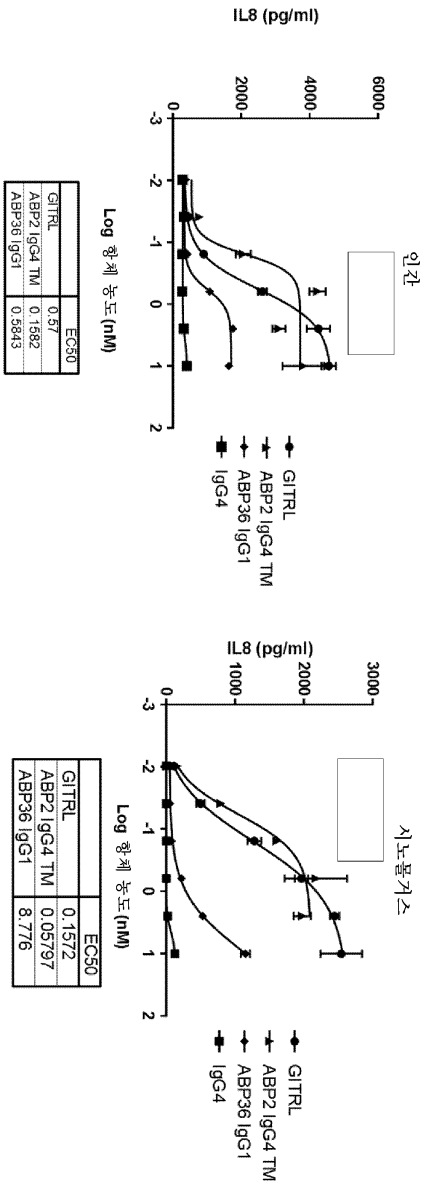
도면9a



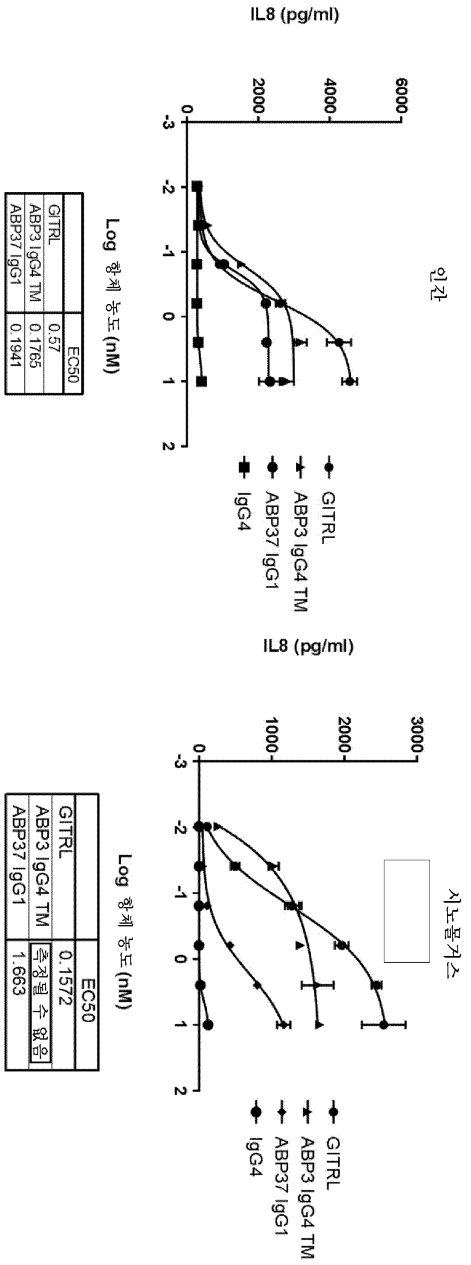
	EC50
GITRL	0.57
ABP1 IgG4 TM	0.175
ABP35 IgG1	0.8786

	EC50
GITRL	0.1572
ABP1 IgG4 TM	0.04776
ABP35 IgG1	2.034

도면9b


IL8 (pg/ml)
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log 항체 농도 (nM)
인간
GITRL
ABP2 IgG4 TM
ABP36 IgG1
IgG4
EC50
GITRL 0.57
ABP2 IgG4 TM 0.1582
ABP36 IgG1 0.5843
IL8 (pg/ml)
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
2
Log 항체 농도 (nM)
시노몰거스
GITRL
ABP2 IgG4 TM
ABP36 IgG1
IgG4
EC50
GITRL 0.1572
ABP2 IgG4 TM 0.05797
ABP36 IgG1 8.776

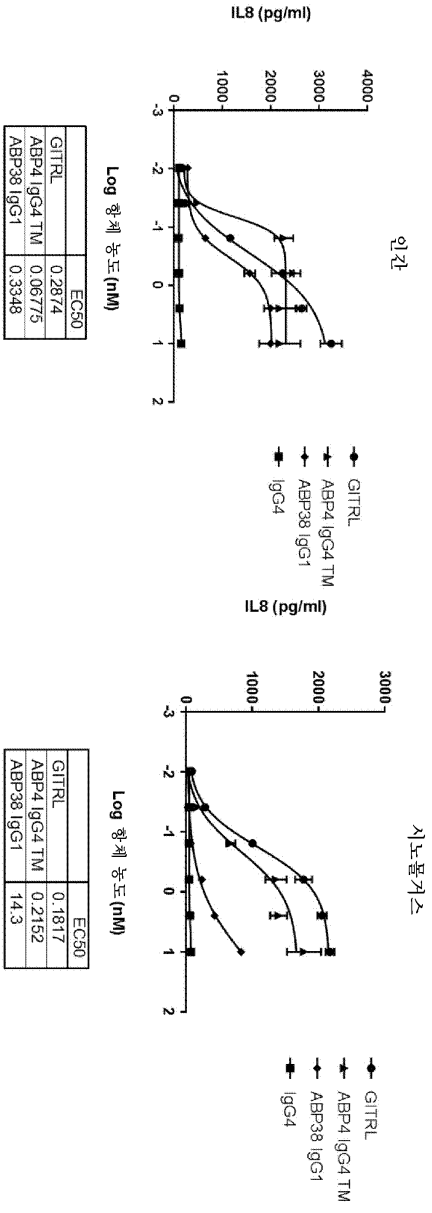
도면9c



	EC50
GITRL	0.57
ABP3 IgG4 TM	0.1765
ABP37 IgG1	0.1941

	EC50
GITRL	0.1572
ABP3 IgG4 TM	측정될 수 없음
ABP37 IgG1	1.663

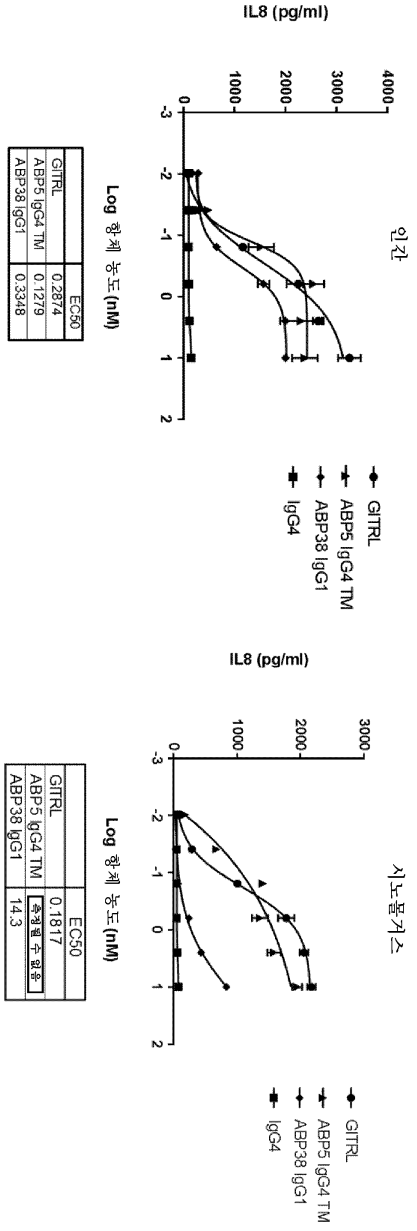
도면9d



	EC50
GITRL	0.2874
ABP4 IgG4 TM	0.06775
ABP38 IgG1	0.3348

	EC50
GITRL	0.1817
ABP4 IgG4 TM	0.2152
ABP38 IgG1	14.3

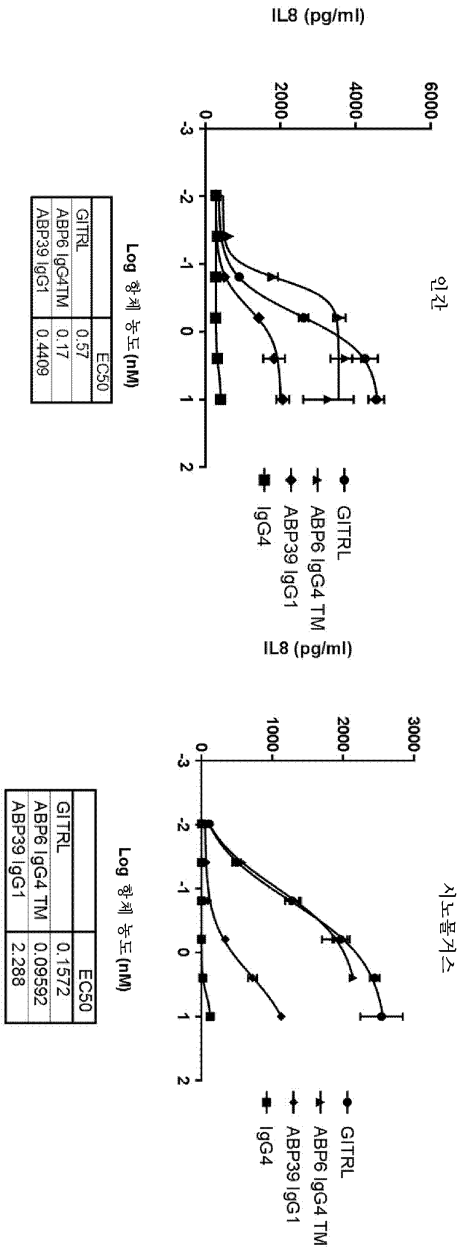
도면9e



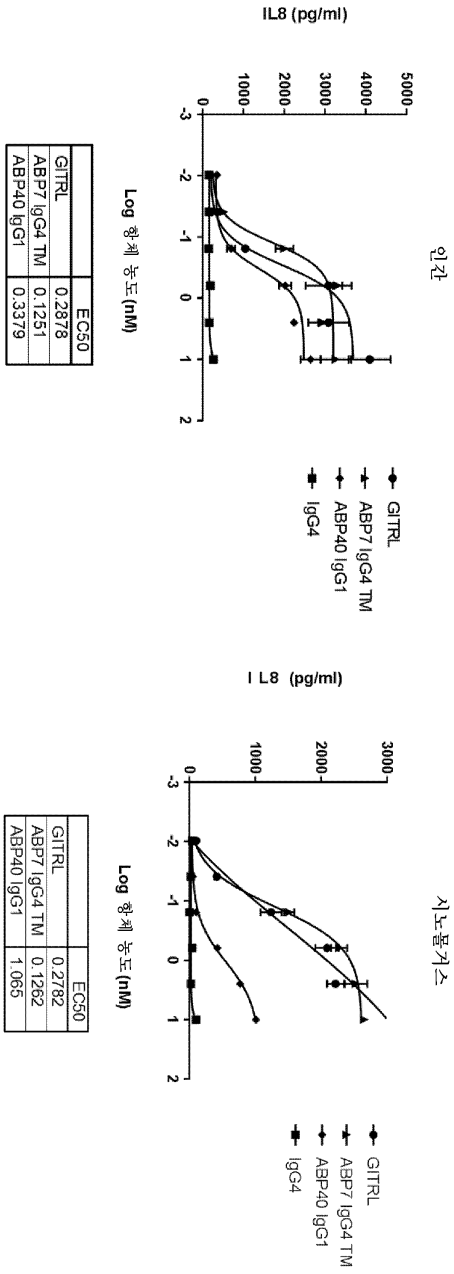
	EC50
GITRL	0.2874
ABP5 IgG4 TM	0.1279
ABP38 IgG1	0.3348

	EC50
GITRL	0.1817
ABP5 IgG4 TM	측정불 수 없음
ABP38 IgG1	14.3

도면9f


IL8 (pg/ml)
6000
4000
2000
0
-3
-2
-1
0
1
2
인간
GITRL
ABP6 IgG4 TM
ABP39 IgG1
IgG4
Log 항체 농도 (nM)
GITRL
ABP6 IgG4TM
ABP39 IgG1
EC50
0.57
0.17
0.4409
IL8 (pg/ml)
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
2
시노몰거스
GITRL
ABP6 IgG4 TM
ABP39 IgG1
IgG4
Log 항체 농도 (nM)
GITRL
ABP6 IgG4 TM
ABP39 IgG1
EC50
0.1572
0.09592
2.288

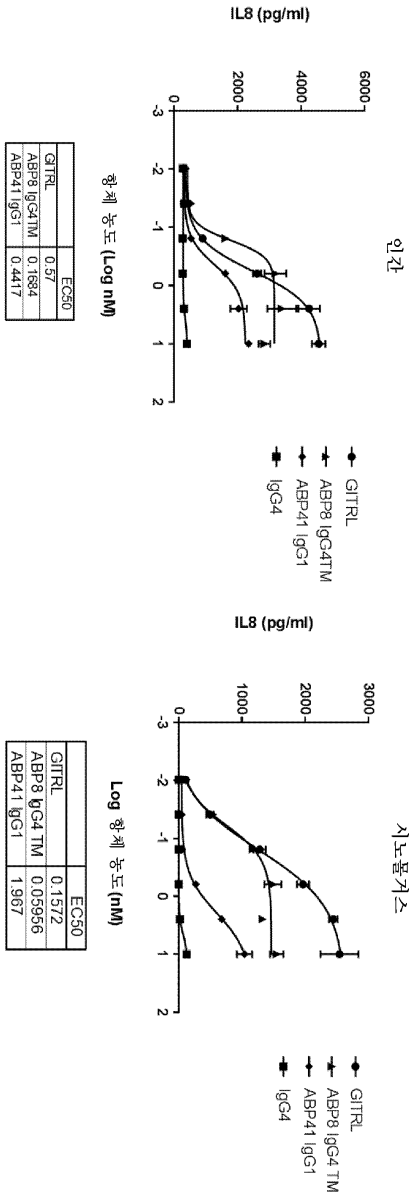
도면9g



	EC50
GITRL	0.2878
ABP7 IgG4 TM	0.1251
ABP40 IgG1	0.3379

	EC50
GITRL	0.2782
ABP7 IgG4 TM	0.1262
ABP40 IgG1	1.065

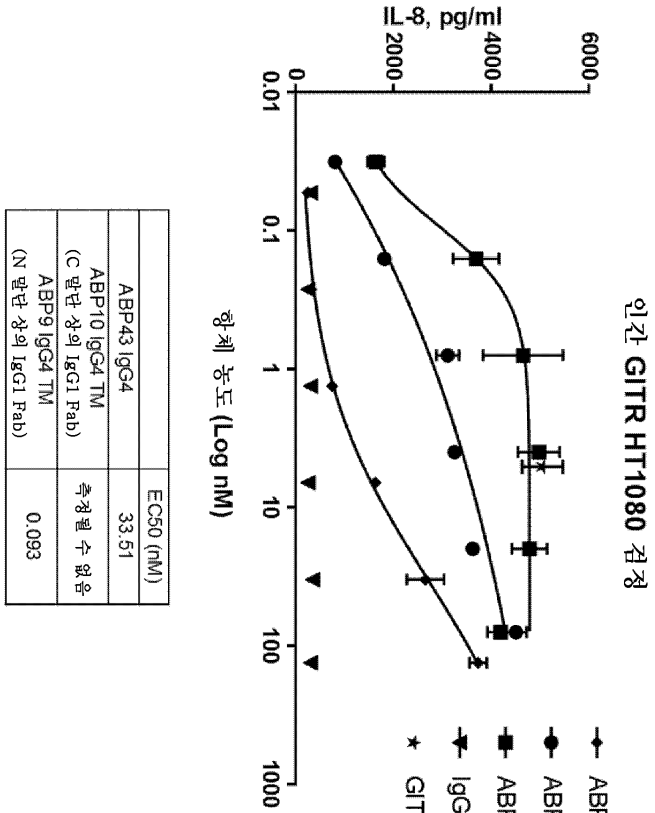
도면9h



	EC50
GITRL	0.57
ABP8 IgG4TM	0.1684
ABP41 IgG1	0.4417

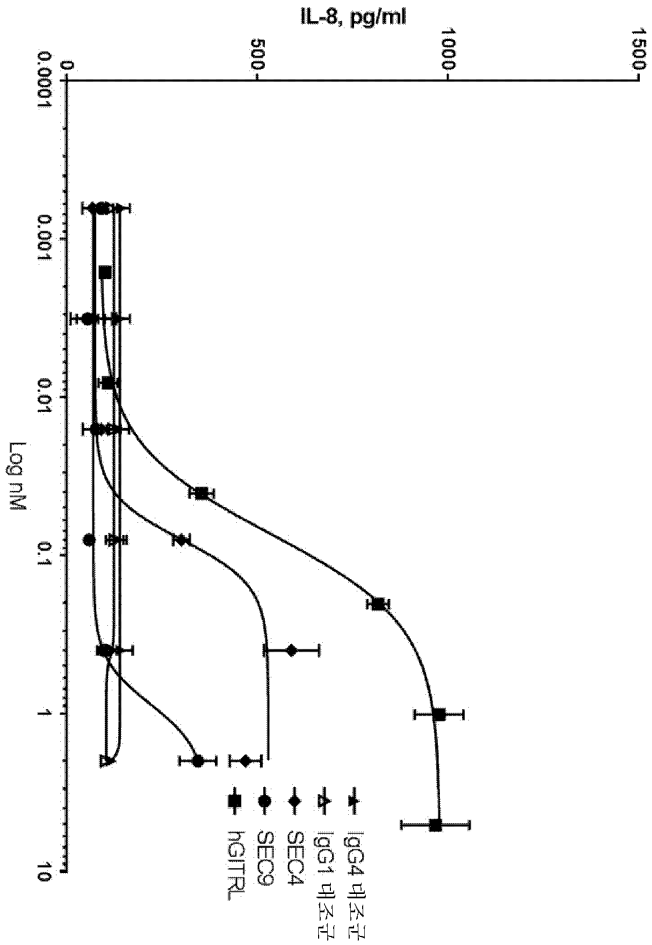
	EC50
GITRL	0.1572
ABP8 IgG4 TM	0.05956
ABP41 IgG1	1.967

도면10



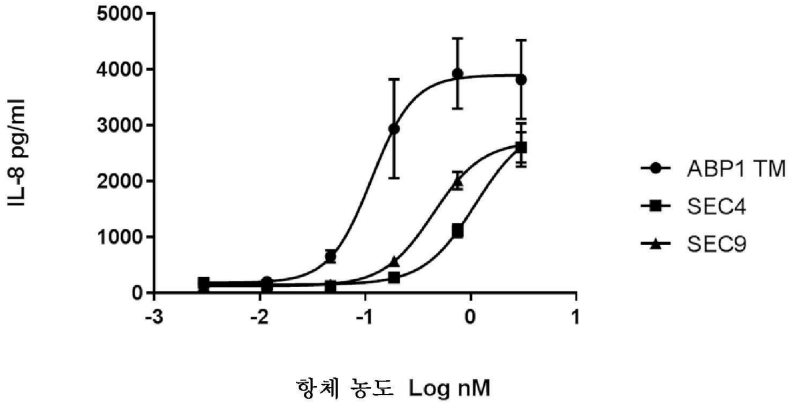
	EC50 (nM)
ABP43 IgG4	33.51
ABP10 IgG4 TM (C 말단 상의 IgG1 Fab)	측정될 수 없음
ABP9 IgG4 TM (N 말단 상의 IgG1 Fab)	0.093

도면11a



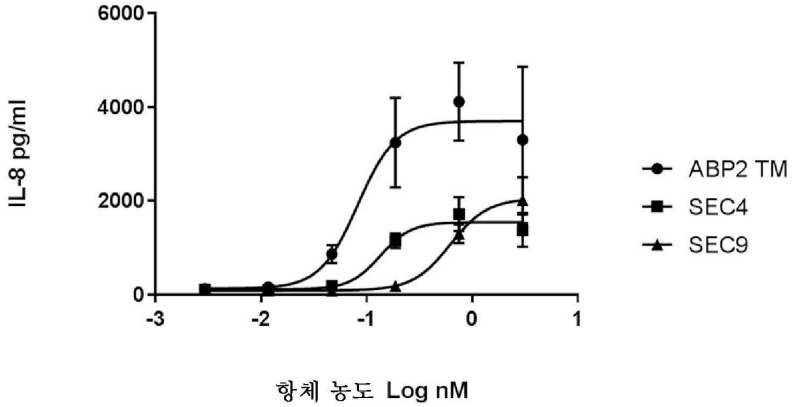
	EC50 (nM)
SEC4	0.08
SEC9	0.87
hGITRL	0.07

도면11b



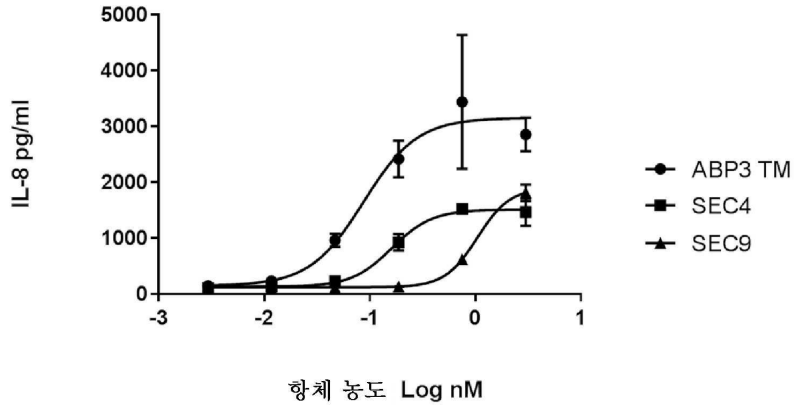
	EC50
ABP1 TM	0.1145
SEC4	1.105
SEC9	0.4399

도면11c



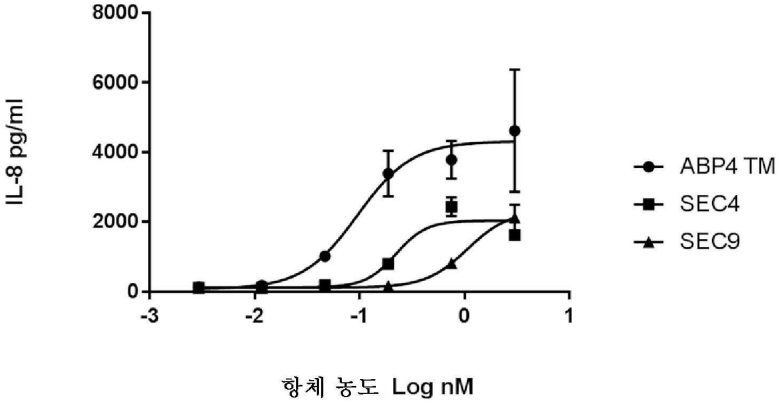
	EC50
ABP2_TM	0.08232
SEC4	0.1373
SEC9	0.619

도면11d



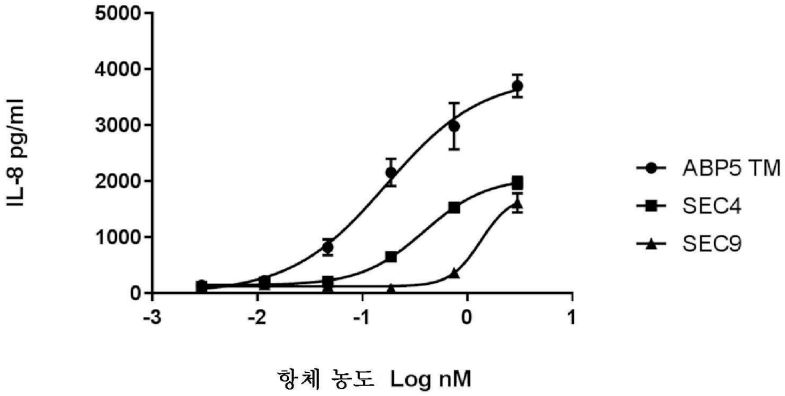
	EC50
ABP3 TM	0.08728
SEC4	0.1616
SEC9	1.045

도면11e



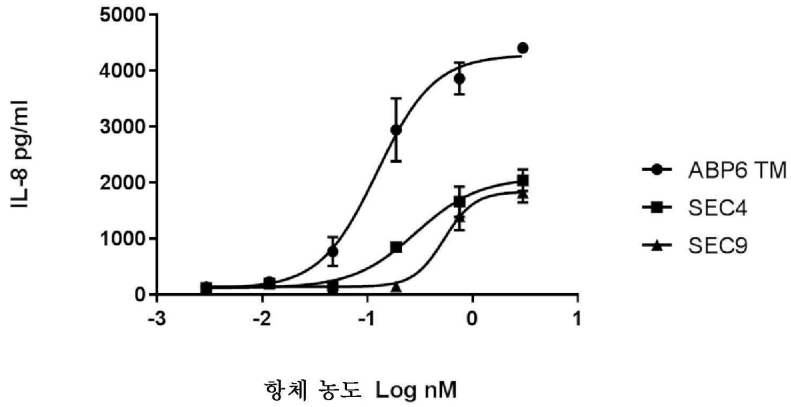
	EC50
ABP4 TM	0.09539
SEC4	~ 0.197
SEC9	1.063

도면11f



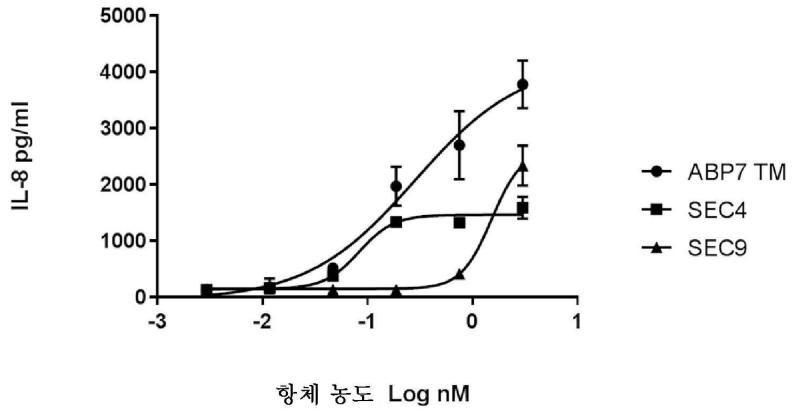
	EC50
ABP5 TM	0.1684
SEC4	0.3865
SEC9	~ 0.8978

도면11g



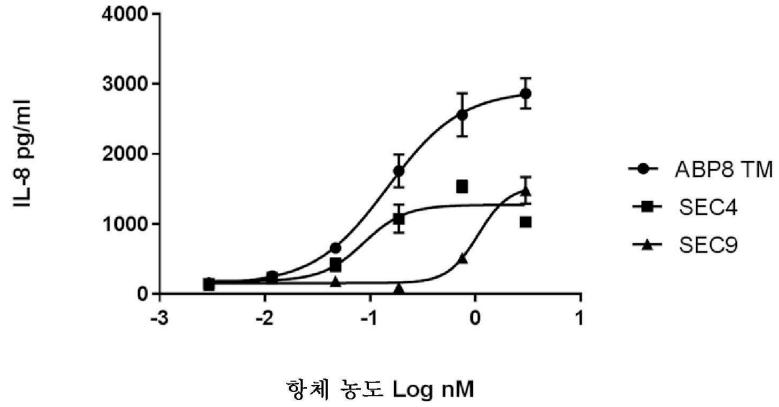
	EC50
ABP6 TM	0.1239
SEC4	0.2873
SEC9	~ 0.673

도면11h



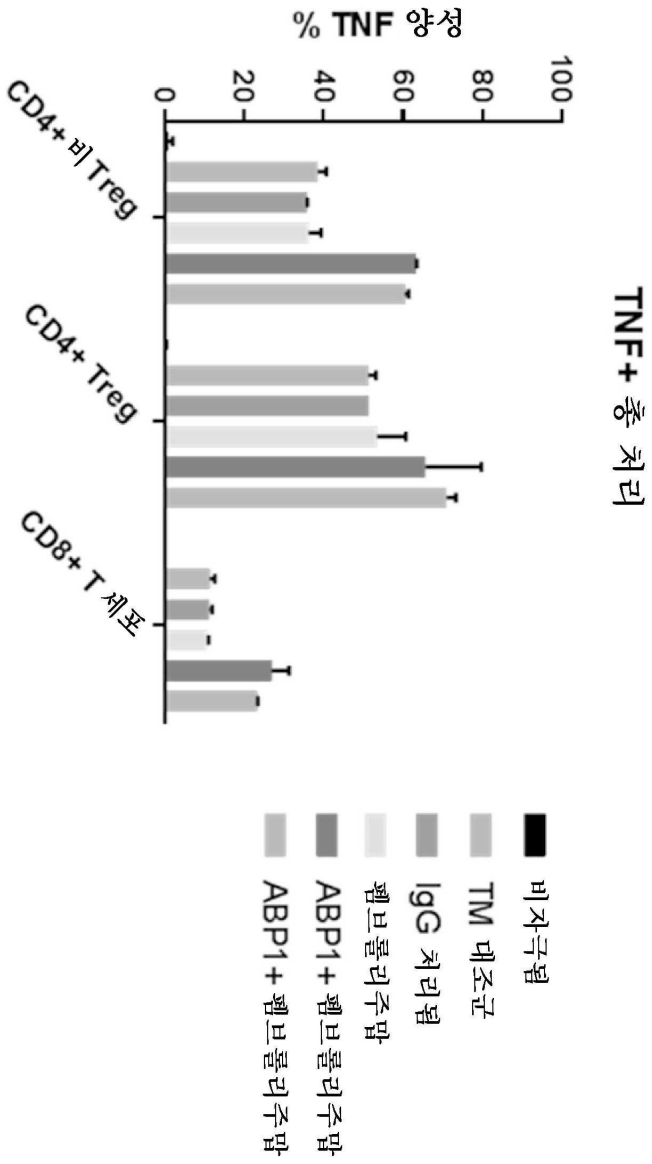
	EC50
ABP7	0.2825
SEC4	0.08285
SEC9	~ 0.9569

도면11i

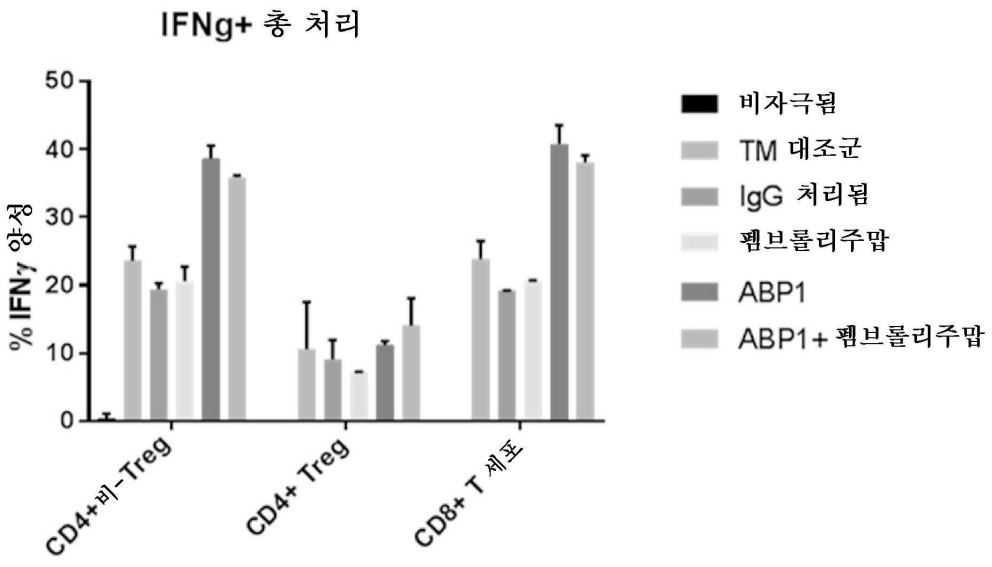


	EC50
ABP8 TM	0.1462
SEC4	0.08641
SEC9	~ 0.8292

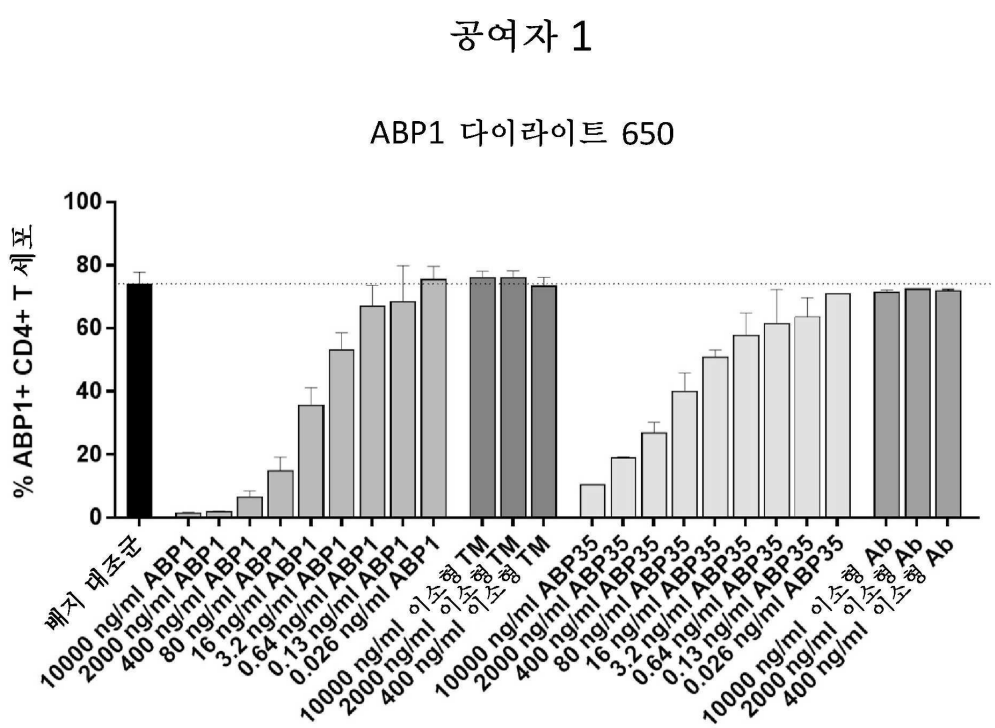
도면12a


% TNF 양성
0
20
40
60
80
100
CD4+ 비 Treg
CD4+ Treg
CD8+ T 세포
TNF+ 총 처리
비자극됨
TM 대조군
IgG 처리됨
펩브롤리주맙
ABP1+ 펩브롤리주맙
ABP1+ 펩브롤리주맙

도면12b

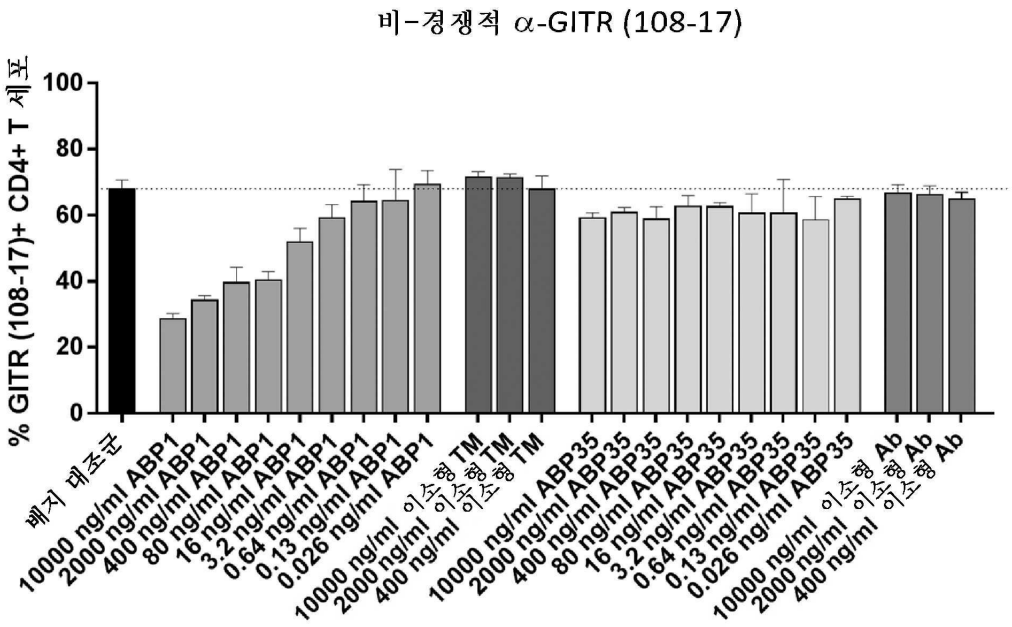

IFNg+ 총 처리
% IFNγ 양성
50
40
30
20
10
0
CD4+비-Treg
CD4+ Treg
CD8+ T 세포
비자극됨
TM 대조군
IgG 처리됨
펨브롤리주맙
ABP1
ABP1+ 펨브롤리주맙

도면13a


공여자 1
ABP1 다이라이트 650
% ABP1+ CD4+ T 세포
100
80
60
40
20
0
배지 대조군
10000 ng/ml ABP1
2000 ng/ml ABP1
400 ng/ml ABP1
80 ng/ml ABP1
16 ng/ml ABP1
3.2 ng/ml ABP1
0.64 ng/ml ABP1
0.13 ng/ml ABP1
0.026 ng/ml ABP1
10000 ng/ml 이소형 TM
2000 ng/ml 이소형 TM
400 ng/ml 이소형 TM
10000 ng/ml ABP35
2000 ng/ml ABP35
400 ng/ml ABP35
80 ng/ml ABP35
16 ng/ml ABP35
3.2 ng/ml ABP35
0.64 ng/ml ABP35
0.13 ng/ml ABP35
0.026 ng/ml ABP35
10000 ng/ml 이소형 Ab
2000 ng/ml 이소형 Ab
400 ng/ml 이소형 Ab

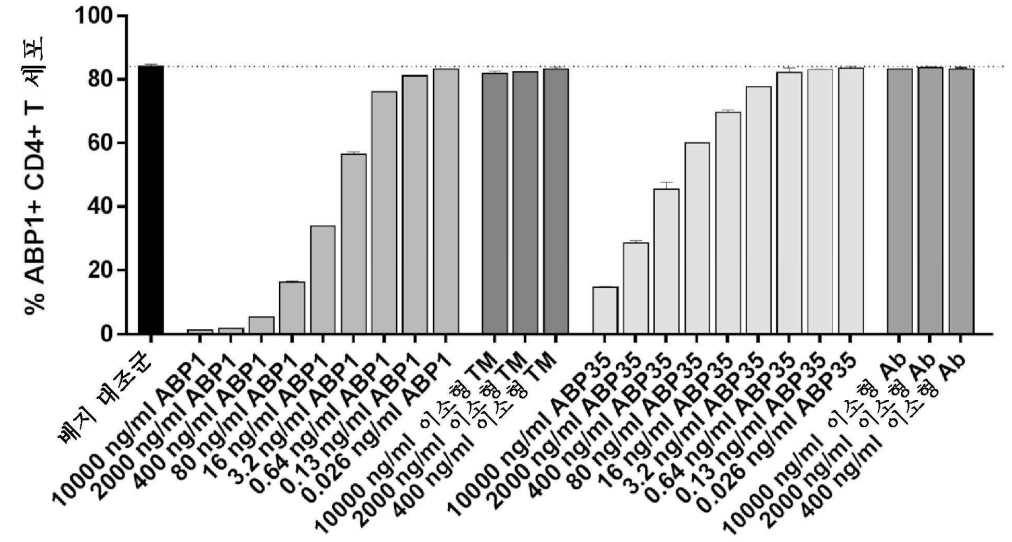
도면13b

공여자 1



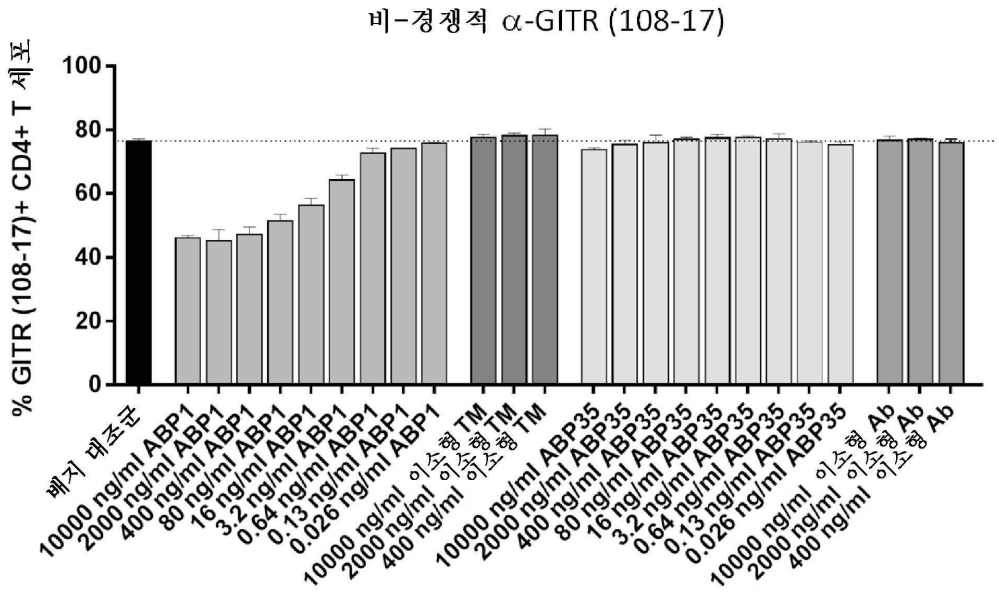
도면13c

공여자 2

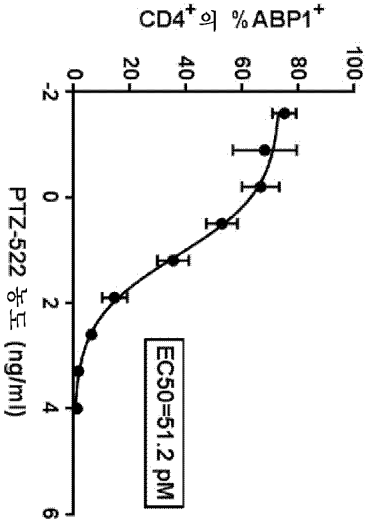


도면13d

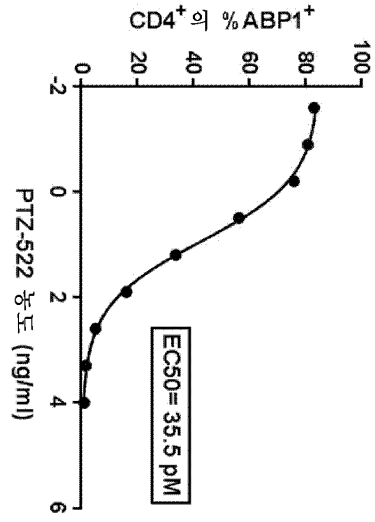
공여자 2


비-경쟁적 α-GITR (108-17)
% GITR (108-17)+ CD4+ T 세포
100
80
60
40
20
0
배지 대조군
10000 ng/ml ABP1
2000 ng/ml ABP1
400 ng/ml ABP1
80 ng/ml ABP1
16 ng/ml ABP1
3.2 ng/ml ABP1
0.64 ng/ml ABP1
0.13 ng/ml ABP1
0.026 ng/ml ABP1
10000 ng/ml 이소형 TM
2000 ng/ml 이소형 TM
400 ng/ml 이소형 TM
10000 ng/ml ABP35
2000 ng/ml ABP35
400 ng/ml ABP35
80 ng/ml ABP35
16 ng/ml ABP35
3.2 ng/ml ABP35
0.64 ng/ml ABP35
0.13 ng/ml ABP35
0.026 ng/ml ABP35
10000 ng/ml 이소형 Ab
2000 ng/ml 이소형 Ab
400 ng/ml 이소형 Ab

도면13e



공여자 1

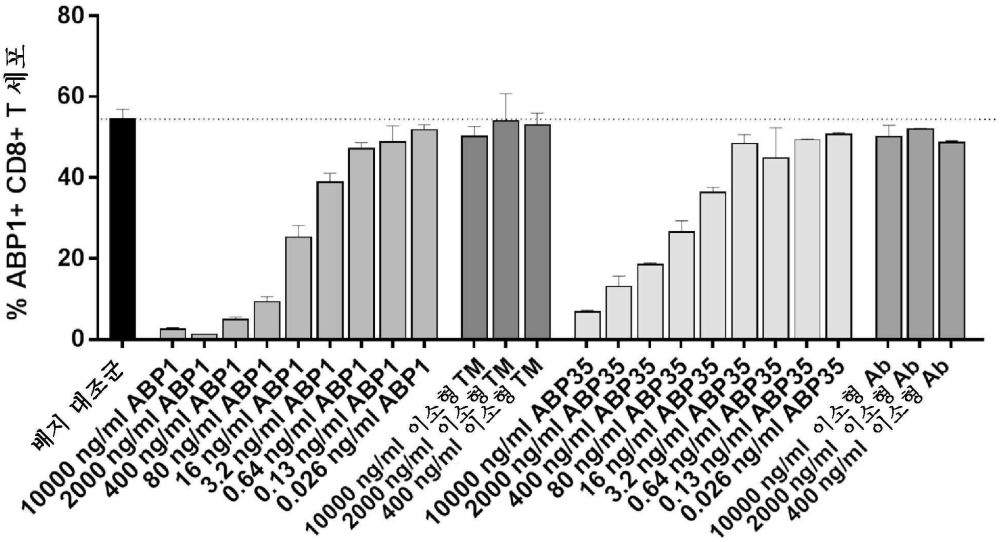


공여자 2

도면13f

공여자 1

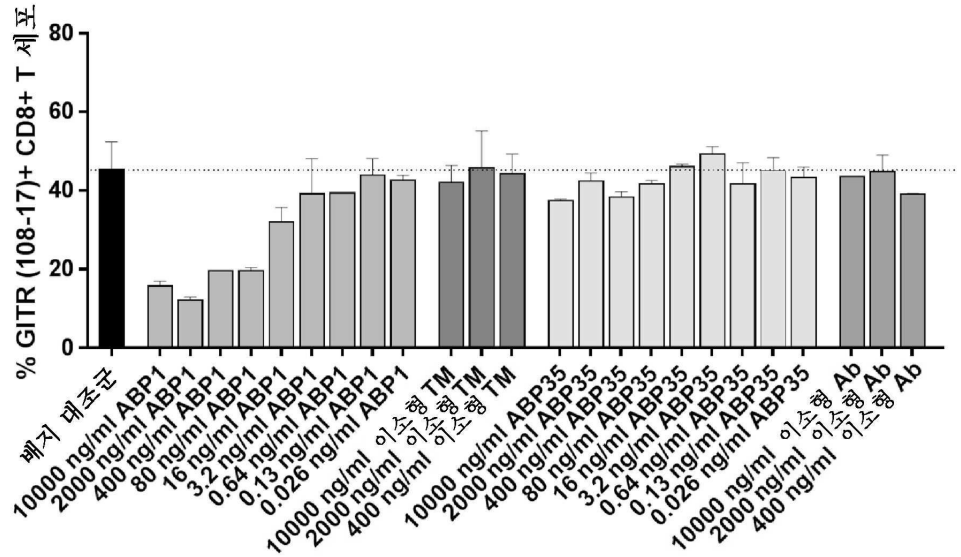
ABP1 다이라이트 650



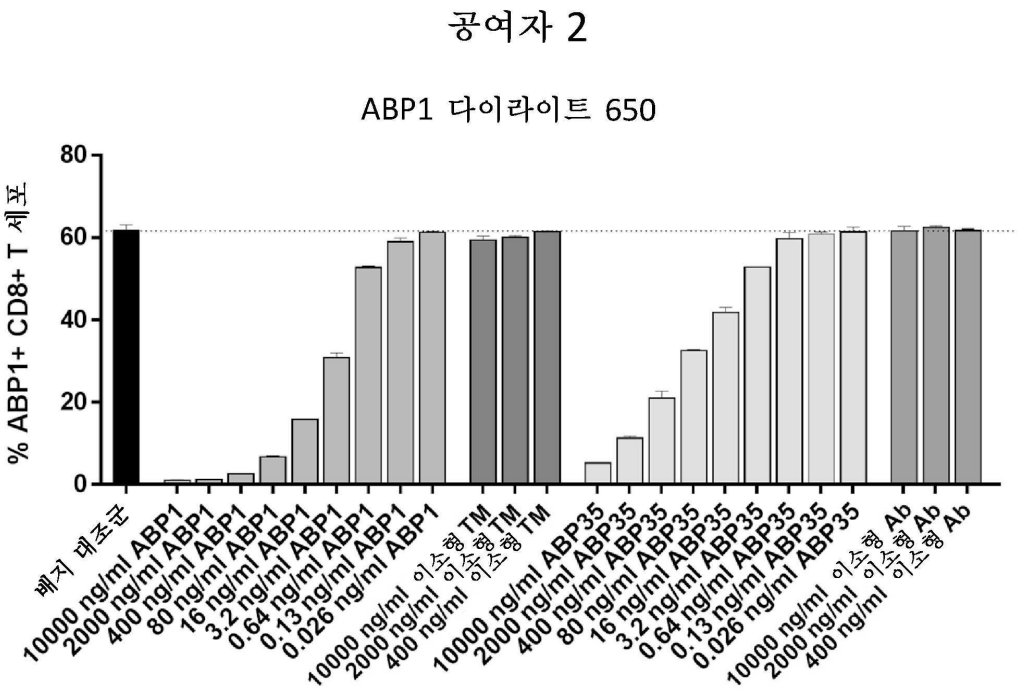
도면13g

공여자 1

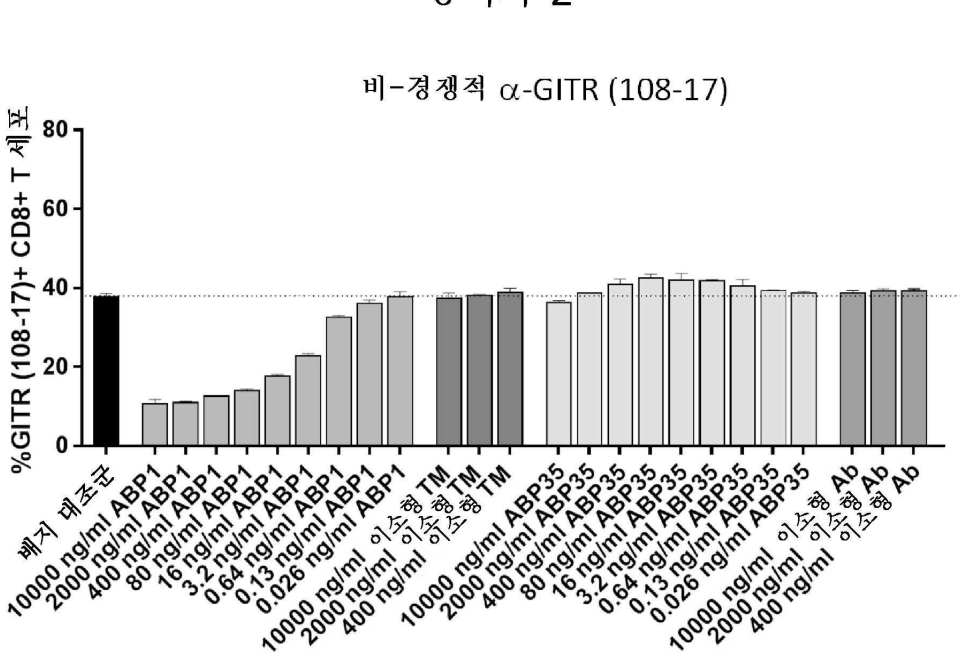
비-경쟁적 α-GITR (108-17)



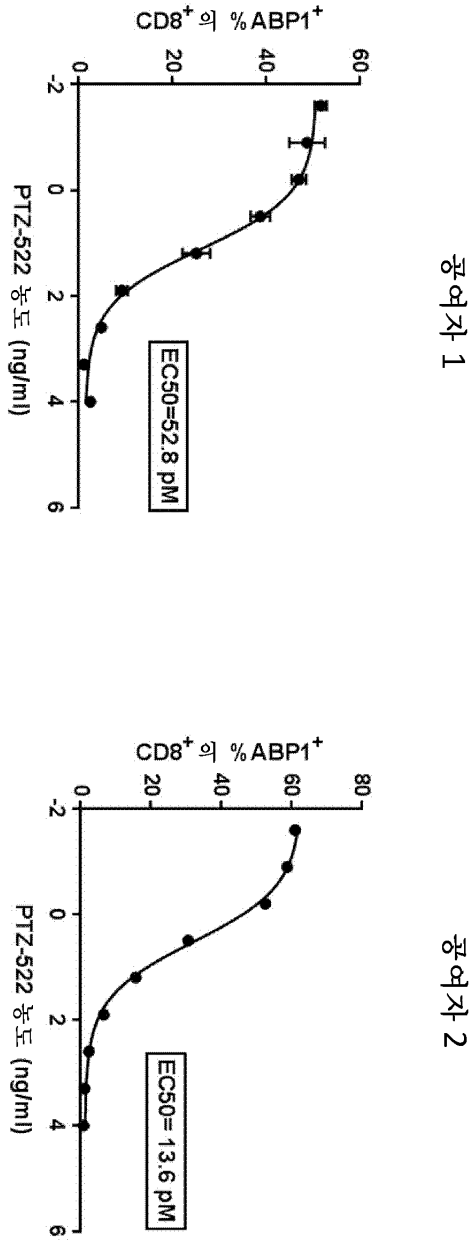
도면13h


공여자 2
ABP1 다이라이트 650
% ABP1+ CD8+ T 세포
80
60
40
20
0
배지 대조군
10000 ng/ml ABP1
2000 ng/ml ABP1
400 ng/ml ABP1
80 ng/ml ABP1
16 ng/ml ABP1
3.2 ng/ml ABP1
0.64 ng/ml ABP1
0.13 ng/ml ABP1
0.026 ng/ml ABP1
10000 ng/ml 이소 ᄒᄒ TM
2000 ng/ml 이소 ᄒᄒ TM
400 ng/ml 이소 ᄒᄒ TM
10000 ng/ml ABP35
2000 ng/ml ABP35
400 ng/ml ABP35
80 ng/ml ABP35
16 ng/ml ABP35
3.2 ng/ml ABP35
0.64 ng/ml ABP35
0.13 ng/ml ABP35
0.026 ng/ml ABP35
10000 ng/ml 이소 ᄒᄒ Ab
2000 ng/ml 이소 ᄒᄒ Ab
400 ng/ml 이소 ᄒᄒ Ab

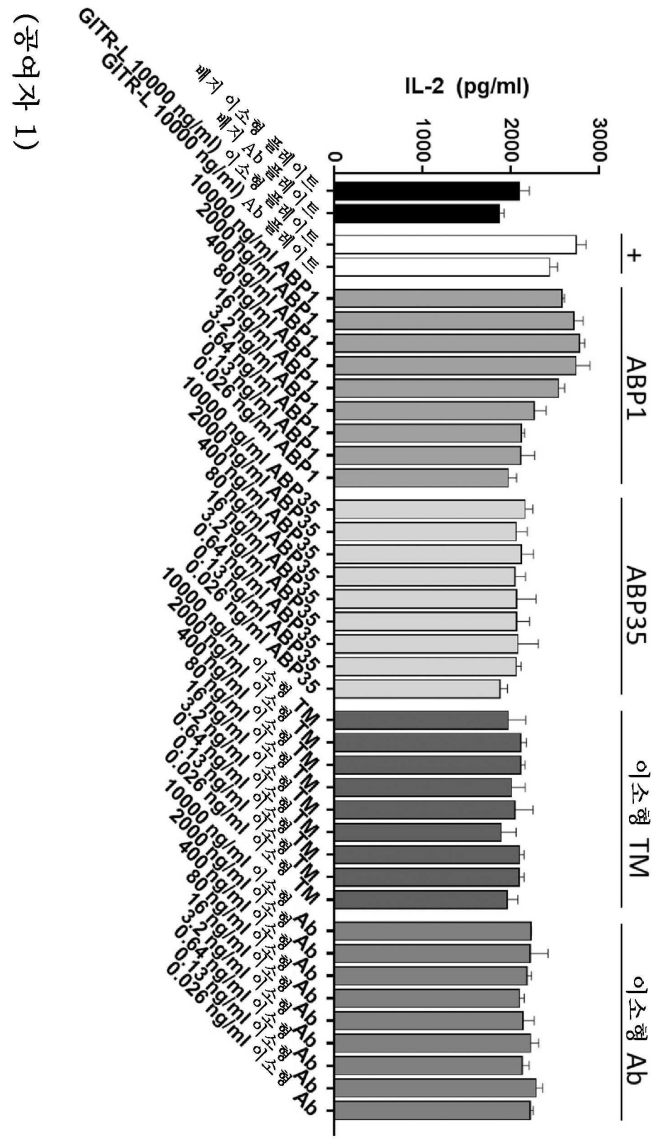
도면13i


공여자 2
비-경쟁적 α-GITR (108-17)
%GITR (108-17)+ CD8+ T 세포
80
60
40
20
0
배지 대조군
10000 ng/ml ABP1
2000 ng/ml ABP1
400 ng/ml ABP1
80 ng/ml ABP1
16 ng/ml ABP1
3.2 ng/ml ABP1
0.64 ng/ml ABP1
0.13 ng/ml ABP1
0.026 ng/ml ABP1
10000 ng/ml 이소 ᄒᄒ TM
2000 ng/ml 이소 ᄒᄒ TM
400 ng/ml 이소 ᄒᄒ TM
10000 ng/ml ABP35
2000 ng/ml ABP35
400 ng/ml ABP35
80 ng/ml ABP35
16 ng/ml ABP35
3.2 ng/ml ABP35
0.64 ng/ml ABP35
0.13 ng/ml ABP35
0.026 ng/ml ABP35
10000 ng/ml 이소 ᄒᄒ Ab
2000 ng/ml 이소 ᄒᄒ Ab
400 ng/ml 이소 ᄒᄒ Ab

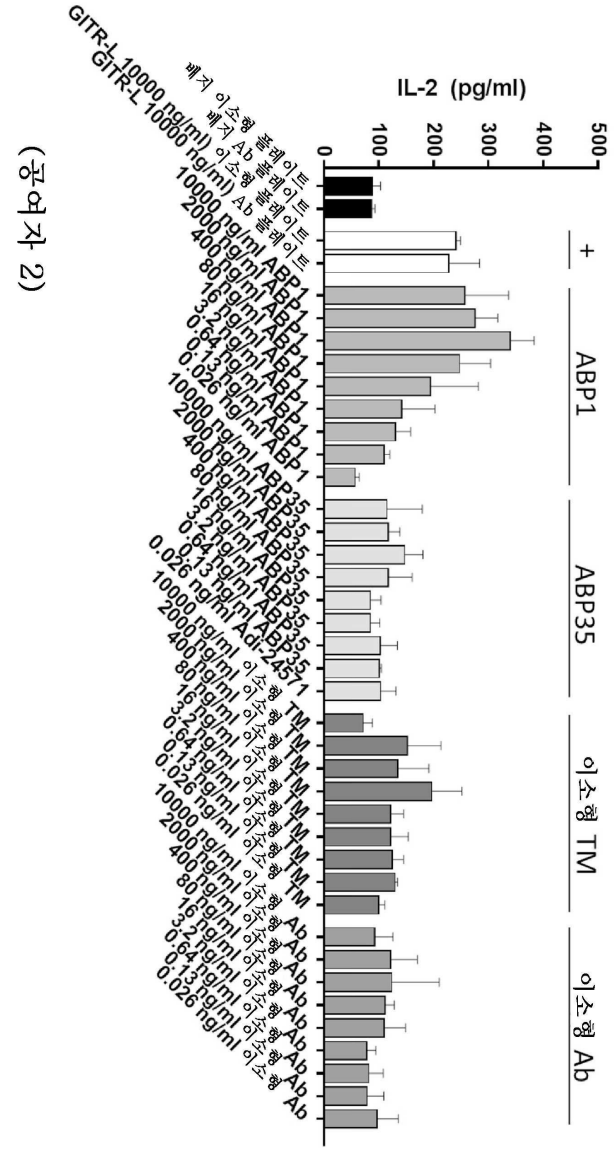
도면13j


CD8+ 의 %ABP1+
0
20
40
60
-2
0
2
4
6
PTZ-522 농도 (ng/ml)
EC50=52.8 pM
공여자 1
CD8+ 의 %ABP1+
0
20
40
60
80
-2
0
2
4
6
PTZ-522 농도 (ng/ml)
EC50= 13.6 pM
공여자 2

도면14a

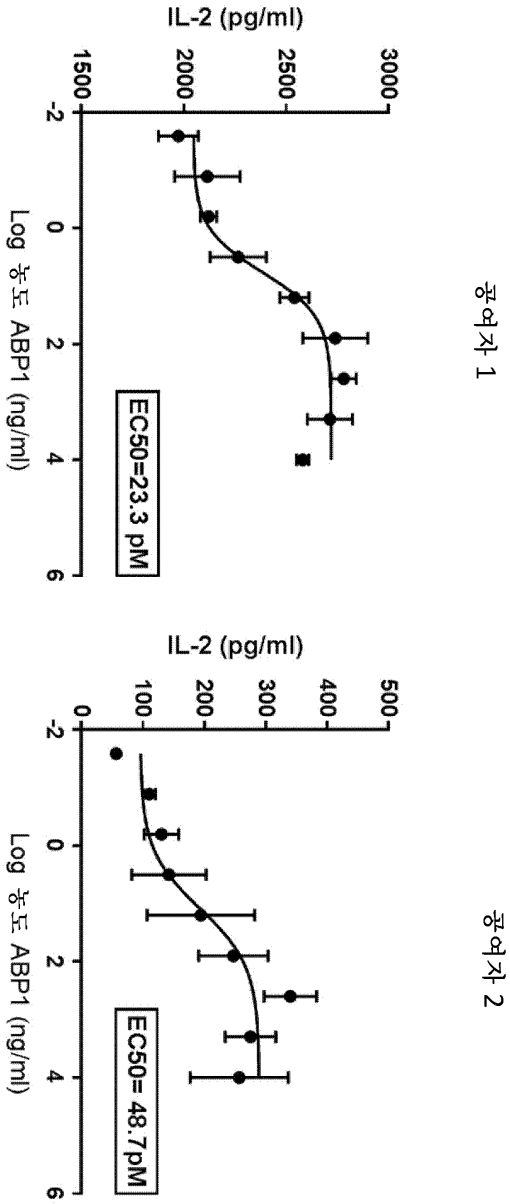

(공여자 1)
IL-2 (pg/ml)
0
1000
2000
3000
+
ABP1
ABP35
이소형 TM
이소형 Ab
GITR-L 10000 ng/ml
GITR-L 10000 ng/ml) 배지 이소형 플레이트
10000 ng/ml) 배지 Ab 플레이트
2000 ng/ml 배지 이소형 플레이트
400 ng/ml Ab 플레이트
80 ng/ml ABP1
16 ng/ml ABP1
3.2 ng/ml ABP1
0.64 ng/ml ABP1
0.13 ng/ml ABP1
0.026 ng/ml ABP1
10000 ng/ml ABP1
2000 ng/ml ABP1
400 ng/ml ABP1
80 ng/ml ABP35
16 ng/ml ABP35
3.2 ng/ml ABP35
0.64 ng/ml ABP35
0.13 ng/ml ABP35
0.026 ng/ml ABP35
10000 ng/ml ABP35
2000 ng/ml ABP35
400 ng/ml 이소형 TM
80 ng/ml 이소형 TM
16 ng/ml 이소형 TM
3.2 ng/ml 이소형 TM
0.64 ng/ml 이소형 TM
0.13 ng/ml 이소형 TM
0.026 ng/ml 이소형 TM
10000 ng/ml 이소형 TM
2000 ng/ml 이소형 TM
400 ng/ml 이소형 Ab
80 ng/ml 이소형 Ab
16 ng/ml 이소형 Ab
3.2 ng/ml 이소형 Ab
0.64 ng/ml 이소형 Ab
0.13 ng/ml 이소형 Ab
0.026 ng/ml 이소

도면14b


IL-2 (pg/ml)
0
100
200
300
400
500
+
ABP1
ABP35
이소형 TM
이소형 Ab
GITR-L 10000 ng/ml
GITR-L 10000 ng/ml
웰지 이소형 플레이트
웰지 Ab 이소형 플레이트
10000 ng/ml Ab 플레이트
2000 ng/ml Ab 플레이트
400 ng/ml Ab 플레이트
80 ng/ml Ab 플레이트
16 ng/ml Ab 플레이트
3.2 ng/ml Ab 플레이트
0.64 ng/ml Ab 플레이트
0.13 ng/ml Ab 플레이트
0.026 ng/ml Ab 플레이트
10000 ng/ml ABP1
2000 ng/ml ABP1
400 ng/ml ABP1
80 ng/ml ABP1
16 ng/ml ABP1
3.2 ng/ml ABP1
0.64 ng/ml ABP1
0.13 ng/ml ABP1
0.026 ng/ml ABP1
10000 ng/ml ABP35
2000 ng/ml ABP35
400 ng/ml ABP35
80 ng/ml ABP35
16 ng/ml ABP35
3.2 ng/ml ABP35
0.64 ng/ml ABP35
0.13 ng/ml ABP35
0.026 ng/ml ABP35
10000 ng/ml Adi-2451
2000 ng/ml Adi-2451
400 ng/ml Adi-2451
80 ng/ml 이소형 TM
16 ng/ml 이소형 TM
3.2 ng/ml 이소형 TM
0.64 ng/ml 이소형 TM
0.13 ng/ml 이소형 TM
0.026 ng/ml 이소형 TM
10000 ng/ml 이소형 TM
2000 ng/ml 이소형 TM
400 ng/ml 이소형 TM
80 ng/ml 이소형 TM
16 ng/ml 이소형 Ab
3.2 ng/ml 이소형 Ab
0.64 ng/ml 이소형 Ab
0.13 ng/ml 이소형 Ab
0.026 ng/ml 이소형 Ab

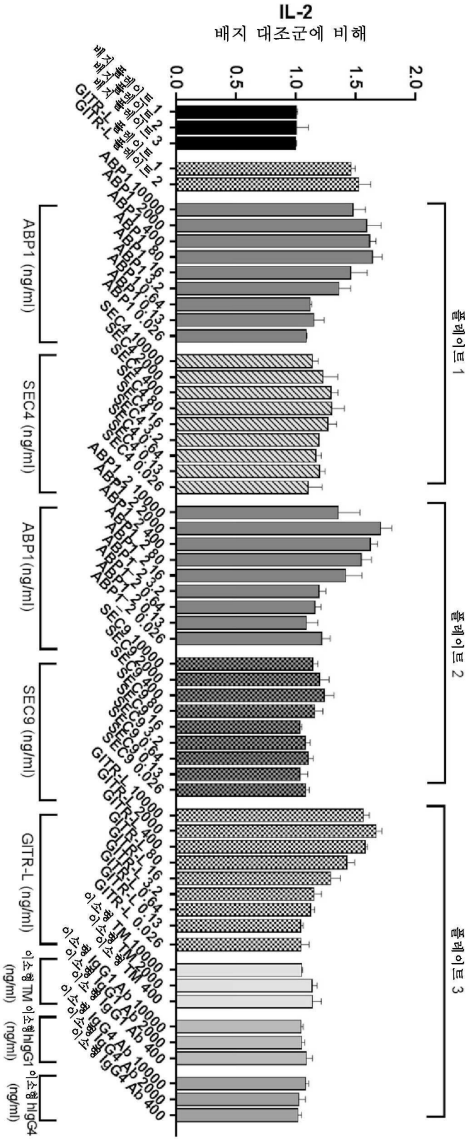
(공여자 2)

도면14c


IL-2 (pg/ml)
1500
2000
2500
3000
-2
0
2
4
6
Log 농도 ABP1 (ng/ml)
EC50=23.3 pM
공여자 1
IL-2 (pg/ml)
0
100
200
300
400
500
-2
0
2
4
6
Log 농도 ABP1 (ng/ml)
EC50= 48.7pM
공여자 2

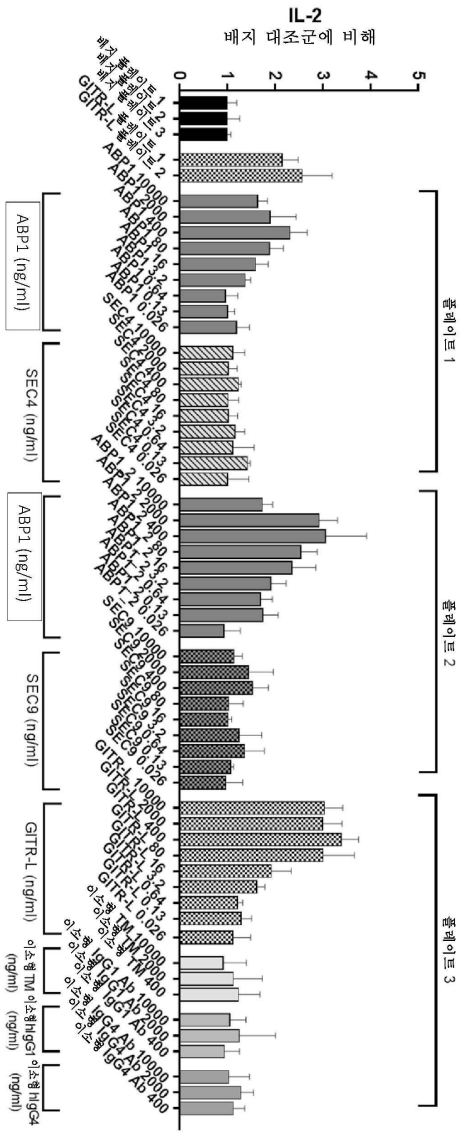
도면15a

(공여자 1)


IL-2
배지 대조군에 비해
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
플레이트 1
플레이트 2
플레이트 3
ABP1 (ng/ml)
SEC4 (ng/ml)
ABP1 (ng/ml)
SEC9 (ng/ml)
GITR-L (ng/ml)
이소형 TM (ng/ml)
이소형 hIgG1 (ng/ml)
이소형 hIgG4 (ng/ml)

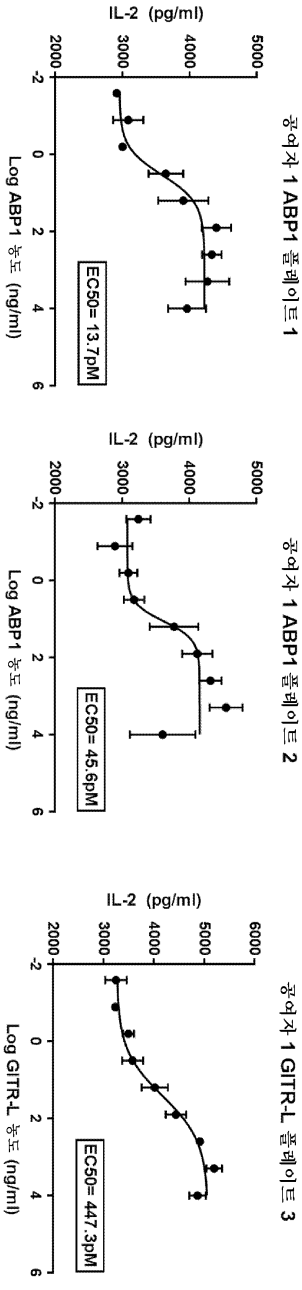
도면15b

(융합자 2)


IL-2
배지 대조군에 비해
0
1
2
3
4
5
플레이트 1
플레이트 2
플레이트 3
ABP1 (ng/ml)
SEC4 (ng/ml)
ABP1 (ng/ml)
SEC9 (ng/ml)
GITR-L (ng/ml)
이소형 TM (ng/ml)
이소형hIgG1 (ng/ml)
이소형hIgG4 (ng/ml)

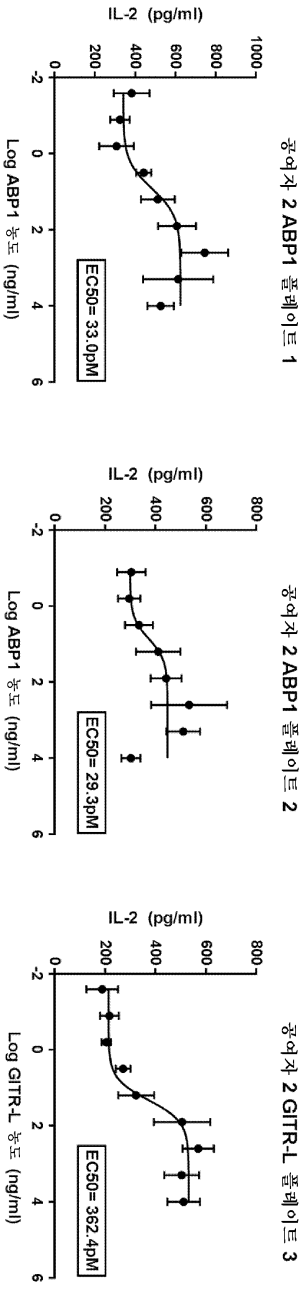
도면15c

(공여자 1)


공여자 1 ABP1 플레이트 1
IL-2 (pg/ml)
2000
3000
4000
5000
-2
0
2
4
6
Log ABP1 농도 (ng/ml)
EC50= 13.7pM
공여자 1 ABP1 플레이트 2
IL-2 (pg/ml)
2000
3000
4000
5000
-2
0
2
4
6
Log ABP1 농도 (ng/ml)
EC50= 45.6pM
공여자 1 GITR-L 플레이트 3
IL-2 (pg/ml)
2000
3000
4000
5000
6000
-2
0
2
4
6
Log GITR-L 농도 (ng/ml)
EC50= 447.3pM

도면15d

(공여자 2)



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> POTENZA THERAPEUTICS, INC.

<120> ANTI-GITR ANTIGEN-BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 32248-38337/PCT

<140> PCT/US2017/062443

<141> 2017-11-19

<150> GC 2017/34287

<151> 2017-11-19

<150> 62/448,644

<151> 2017-01-20

<150> 62/497,428

<151> 2016-11-19

<160> 233

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu
50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
145 150 155 160

Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
165 170 175
Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
180 185 190
Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val
195 200 205

Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu
210 215 220
Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp
225 230 235 240
Val

<210> 2
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 2
Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu

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

65 70 75 80
Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
100 105 110
Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
115 120 125
Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro

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

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

<210> 3
<211> 235
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<400> 3
Met Cys Ala Cys Gly Thr Leu Cys Cys Leu Ala Leu Leu Cys Ala Ala
1 5 10 15

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

50 55 60

Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asn Pro Cys Cys
65 70 75 80

Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser Gly Gln Gly Val Gln Pro
85 90 95

Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys Val Asp Cys Ala Leu Gly
100 105 110

Thr Phe Ser Arg Gly His Asp Gly His Cys Lys Pro Trp Thr Asp Cys
115 120 125

Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn
130 135 140

Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu Pro Pro Gly Trp Leu
145 150 155 160

Thr Ile Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Ser
165 170 175

Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu Gly Ser Gln Pro Thr Gly
180 185 190

Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp
195 200 205

Ala Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala
210 215 220

Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
225 230 235

<210> 4

<211> 228

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Met Gly Ala Trp Ala Met Leu Tyr Gly Val Ser Met Leu Cys Val Leu
1 5 10 15

Asp Leu Gly Gln Pro Ser Val Val Glu Glu Pro Gly Cys Gly Pro Gly

20 25 30

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

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

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

Gly Arg Trp Pro
225

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

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

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

1 5 10 15

<210> 7

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Glu

275 280 285

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile

290 295 300

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

305 310 315 320

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Glu Arg Val Arg
325 330 335
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
370 375 380
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
385 390 395 400
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
405 410 415
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
435 440 445
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
450 455 460
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
465 470 475 480
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
500 505 510
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
515 520 525
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
530 535 540
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
545 550 555 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

675 680 685

<210> 8

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Ala Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 9

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Ala Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Leu Gly Trp Gly

1 5 10

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 13

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 13

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 15

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

Gln Gln Glu Tyr Ala Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 18

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 19
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Ala Val Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

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

Cys Ala Asp Glu Asn Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 21

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala Val Trp Ser

1 5 10

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 22

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

1 5 10 15

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 23

Ala Asp Glu Asn Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 24

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 24

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

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

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

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

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
260 265 270
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
275 280 285
Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
305 310 315 320
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
325 330 335
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
370 375 380
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
385 390 395 400
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
405 410 415
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
435 440 445
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
450 455 460
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
465 470 475 480
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
500 505 510
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
515 520 525
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
530 535 540
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
545 550 555 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
565 570 575
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
580 585 590
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
595 600 605
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
610 615 620

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625 630 635 640
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
645 650 655
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
660 665 670
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 25

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

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

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

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

<210> 26

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 28

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly

1 5 10

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 29

Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 30

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 31

Ala Ala Ser Ser Leu Lys Tyr
1 5

<210> 32

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 32

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
260 265 270
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His

275 280 285

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

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

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

500 505 510

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

515 520 525

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
530 535 540
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
545 550 555 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
565 570 575
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
580 585 590
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
595 600 605
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
610 615 620

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625 630 635 640
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
645 650 655
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
660 665 670
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 33
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 33
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Asp Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 34
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 35

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Asp Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 36

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Asp Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 37

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

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

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

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

275 280 285
Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

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

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

500 505 510

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

515 520 525

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

530 535 540

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

545 550 555 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
565 570 575
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
580 585 590
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

595 600 605
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
610 615 620
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625 630 635 640
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
645 650 655
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

660 665 670
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 38
<211> 687
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 38
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

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

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

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

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

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

275 280 285
Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

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

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

500 505 510

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

515 520 525

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

530 535 540

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

545 550 555 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
565 570 575
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
580 585 590
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

595 600 605
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
610 615 620
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625 630 635 640
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
645 650 655
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

660 665 670
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 39
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 39
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

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

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

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

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

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 40
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

<210> 41
<211> 7

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 41
Ala Ala Asp Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 42
<211> 687
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 42
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His
```

275 280 285

Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

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

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

500 505 510

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

515 520 525

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
530 535 540
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
545 550 555 560
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
565 570 575
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
580 585 590

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
595 600 605
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
610 615 620
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625 630 635 640
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
645 650 655

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
660 665 670
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 43
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 43

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 44
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 44

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

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

100 105 110
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 45
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 45
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 46

Tyr Ser Ile Ser Ser Glu Tyr Met Trp Gly

1 5 10

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 48

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Ala Ala Ser Ser Leu Asp Ser

1 5

<210> 51

<211> 687

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 51

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

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

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

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

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
```

245 250 255

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

260 265 270

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His

275 280 285

Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

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

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
500 505 510

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
515 520 525

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
530 535 540

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
545 550 555 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
565 570 575

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
580 585 590

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
595 600 605

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
610 615 620

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625 630 635 640

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
645 650 655

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
660 665 670

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 52

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 52

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 53

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 54

Gly Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 55

Ser Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 56

Gln Gln Glu Tyr Asn Thr Pro Pro Ser

1 5

<210> 57

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 57

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile

275 280 285

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

290 295 300

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser

305 310 315 320

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser
325 330 335
Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp
340 345 350
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
355 360 365

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
370 375 380
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
385 390 395 400
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
405 410 415
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
420 425 430

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
435 440 445
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
450 455 460
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
465 470 475 480
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
485 490 495

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
500 505 510
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
515 520 525
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
530 535 540
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

660 665 670

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

675 680 685

Lys

<210> 58

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 58

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 59

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Trp Gly

1 5 10

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 60

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 61

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 62

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 62

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 63

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Lys

85 90 95

Ile Gly Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 64

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser
1 5

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 65

Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 66

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 67

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 68

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 69

Met Gln Lys Ile Gly Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 70

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 71

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Leu Phe Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 73

Gly Thr Phe Ser Arg Gly Ala Ile Ser

1 5

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 74

Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 75

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 76

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 77

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 78

Gln Gln Ala Ser Leu Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 79

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Val Phe Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 81

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 82

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

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 83

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr

1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 84

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 85

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 86

Gln Gln Arg Leu Val Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 87

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 87

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 88

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

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

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

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 89
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 89
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 90

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ser Val Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 91

Gly Thr Phe Val Arg Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 92

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Arg Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 93

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr

1 5 10

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 94

Gln Gln His Ser Val Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 95

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 95

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 96

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 97

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

<210> 98

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 98

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 99

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 100

Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 101

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 101

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

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

20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 102

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 103

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 103

Ala Arg Asp Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 104

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 104

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

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

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 105

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 105

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 106

<211> 684

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 106

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
420 425 430
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
435 440 445
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
450 455 460
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

465 470 475 480

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
485 490 495
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
500 505 510
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
515 520 525
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
530 535 540

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
545 550 555 560
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
565 570 575
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
580 585 590
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
595 600 605

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
610 615 620
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
625 630 635 640
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
645 650 655
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
660 665 670

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
675 680

<210> 107

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 107

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Ile Gly Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 108

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 108

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

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

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

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
                245                 250                 255
Thr Phe Ser Arg Gly Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
            260                 265                 270
Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr
        275                 280                 285
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
    290                 295                 300

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
305                 310                 315                 320
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly
                325                 330                 335
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
            340                 345                 350
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
        355                 360                 365

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
    370                 375                 380
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
385                 390                 395                 400
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
                405                 410                 415
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
            420                 425                 430
```

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
435 440 445

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
450 455 460

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
465 470 475 480

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
485 490 495

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
500 505 510

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
515 520 525

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
530 535 540

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
545 550 555 560

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
565 570 575

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
580 585 590

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
595 600 605

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
610 615 620

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
625 630 635 640

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
645 650 655

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
660 665 670

Leu Ser Leu Gly
675

<210> 109

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 109

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

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

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 110

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

245 250 255

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

260 265 270

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Ala Asn Tyr

275 280 285

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

385 390 395 400

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
405 410 415
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
420 425 430
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
435 440 445
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
450 455 460

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
465 470 475 480
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
485 490 495
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
500 505 510
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
515 520 525

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
530 535 540
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
545 550 555 560
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
565 570 575
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
580 585 590

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
595 600 605
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
610 615 620
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
625 630 635 640
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

645 650 655

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
660 665 670
Leu Gly

<210> 111
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 111
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Leu Val Phe Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 112

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

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

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
245 250 255
Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
260 265 270
Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala
275 280 285
Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
290 295 300

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
305 310 315 320
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp
325 330 335
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
340 345 350

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
355 360 365

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
370 375 380
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
385 390 395 400
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
405 410 415
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
420 425 430

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
435 440 445
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
450 455 460
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
465 470 475 480
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
485 490 495

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
500 505 510
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
515 520 525
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
530 535 540
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
545 550 555 560

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
565 570 575
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
580 585 590
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

645 650 655

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

660 665 670

<210> 113

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ser Val Phe Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 114
<211> 686
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 114
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu

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

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His

275 280 285

Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

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

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

485 490 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

500 505 510

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

515 520 525

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

530 535 540

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

545 550 555 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

565 570 575

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
580 585 590

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

595 600 605

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
610 615 620

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625 630 635 640

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
645 650 655

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

660 665 670

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
675 680 685

<210> 115

<211> 688

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 115

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser

305 310 315 320

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser

325 330 335

Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp

340 345 350

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

355 360 365

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

370 375 380

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

450 455 460

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

465 470 475 480

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

485 490 495

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

500 505 510

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

515 520 525

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
580 585 590
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

595 600 605
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
610 615 620
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
625 630 635 640
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
645 650 655
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

660 665 670
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
675 680 685
<210> 116
<211> 694
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 116
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

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

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys

195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln

515 520 525

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr

530 535 540

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

545 550 555 560

Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr

565 570 575

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
580 585 590
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

595 600 605
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
610 615 620
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
625 630 635 640
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
645 650 655
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

660 665 670
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
675 680 685
Val Glu Pro Lys Ser Cys
690

<210> 117
<211> 686
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 117
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

515 520 525

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

530 535 540

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

545 550 555 560

Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
565 570 575
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
580 585 590

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
595 600 605
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
610 615 620
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
625 630 635 640
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
645 650 655

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
660 665 670
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
675 680 685

<210> 118
<211> 684
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 118
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile

500 505 510

Ile Pro Ile Ser Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg

515 520 525

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu

530 535 540

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

545 550 555 560

Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
565 570 575
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
580 585 590

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
595 600 605
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
610 615 620
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
625 630 635 640
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
645 650 655

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
660 665 670
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
675 680

<210> 119
<211> 682
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 119
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp

485 490 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile

500 505 510

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

515 520 525

Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

530 535 540

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

545 550 555 560

Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
565 570 575
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
580 585 590

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
595 600 605
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
610 615 620
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
625 630 635 640
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
645 650 655

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
660 665 670
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
675 680

<210> 120
<211> 696
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 120
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile

485 490 495

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

500 505 510

Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly
565 570 575
His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
580 585 590

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
595 600 605
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
610 615 620
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
625 630 635 640
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
645 650 655

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
660 665 670
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
675 680 685
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
690 695

<210> 121
<211> 698
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 121

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

Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ile Ser Ser Gly Gly Ala Val Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
545 550 555 560
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr
565 570 575

Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
580 585 590
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
595 600 605
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
610 615 620
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
625 630 635 640

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
645 650 655
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
660 665 670
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
675 680 685
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
690 695

<210> 122
<211> 686
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 122
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

```
Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

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

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

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

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser

515 520 525

Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
530 535 540
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Gly Arg Gly
545 550 555 560

Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
565 570 575
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
580 585 590
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
595 600 605
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
610 615 620

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
625 630 635 640
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
645 650 655
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
660 665 670
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
675 680 685

<210> 123
<211> 688
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 123
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

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

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

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

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala Val Trp Ser Trp

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser
530 535 540
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Val
545 550 555 560

Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly
565 570 575
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
580 585 590
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
595 600 605
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
610 615 620

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
625 630 635 640
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
645 650 655
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
660 665 670
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
675 680 685

<210> 124
<211> 672
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 124
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
245 250 255
Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
260 265 270
Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Leu Gly Tyr Met Ala Trp Gly

325 330 335

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

340 345 350

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

355 360 365

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

485 490 495

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

500 505 510

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

515 520 525

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
530 535 540
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
545 550 555 560

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
565 570 575
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
580 585 590
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
595 600 605
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
610 615 620

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
625 630 635 640
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
645 650 655
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
660 665 670

<210> 125
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 125
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 126
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 126
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

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

<210> 127
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 127

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

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

<210> 128
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 128
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 129
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 129
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 130
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 131

<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 131
Ala Arg Gly Gln Tyr Gly Tyr Tyr Gly Gly Arg Leu Asp Val
1 5 10

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 132

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 133

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

1 5 10 15

Gly

<210> 134

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 134

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Tyr Met Ala

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 135

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 136

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Tyr Met Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser
435 440 445
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

450 455 460
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
465 470 475 480
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
485 490 495
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
500 505 510
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

515 520 525
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
530 535 540
Ala Arg Gly Gln Tyr Gly Tyr Tyr Gly Gly Arg Leu Asp Val Trp Gly
545 550 555 560
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
565 570 575
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

580 585 590
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
595 600 605
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
610 615 620
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
625 630 635 640
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

645 650 655

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

660 665 670

<210> 137

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

100

<210> 138

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 138

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

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

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

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 139

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

325

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 140

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 141

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Val"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Asp" or "Leu" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Asn" or "Ser" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Asp" or "Gly"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(19)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 141

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
1 5 10 15

Phe Asp Ile

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221
> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Leu" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ala" or "Val"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Tyr" or "His"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Lys"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 142

Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ser" or "Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Gly" or "Ser" or "Tyr" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Ala" or "Tyr" or "Met"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ala" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> /replace="Gly"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 143

Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Leu Gly Val Trp Ser
1 5 10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ser"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 144

Gln Gln Glu Tyr Ala Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Asp" or "Lys" or "Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 145

Ala Ala Asp Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Asp" or "Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Thr"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 146

Gly Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Arg"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 147

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 148

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 148

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

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

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 149

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 149

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

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

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

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455
<210> 150
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400
> 150
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

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

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 151
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 151
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 152
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 152

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

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

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

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 153
<211> 456
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 153

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

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

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

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

210 215 220

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

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

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 154

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 154

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

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

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

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

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

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

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 155
<211> 457
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 155

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

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

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

145 150 155 160

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

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

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

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

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 156
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400
> 156
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

115 120 125

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

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
325 330 335
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450

<210> 157
<211> 455
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 157
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 158

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 159
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<
223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 159
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

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

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 160

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 161
<211> 456
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 162

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 162

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His
100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455
<210> 163

<211> 685

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 163

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

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

195 200 205

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

Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro
275 280 285
Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
290 295 300
Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
305 310 315 320
Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr
325 330 335

Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
355 360 365
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
370 375 380
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
385 390 395 400

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
405 410 415
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
420 425 430
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
435 440 445

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
450 455 460

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
465 470 475 480
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
485 490 495
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
500 505 510
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
515 520 525

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
530 535 540
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
545 550 555 560
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
565 570 575
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
580 585 590

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
595 600 605
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
610 615 620
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
625 630 635 640
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
645 650 655

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
660 665 670
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 164

<211> 685

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 164

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

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

195 200 205

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

Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro
275 280 285
Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
290 295 300
Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
305 310 315 320
Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr
325 330 335

Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
355 360 365
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
370 375 380
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
385 390 395 400

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
405 410 415
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
420 425 430
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
435 440 445

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
450 455 460

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
465 470 475 480
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
485 490 495
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
500 505 510
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
515 520 525

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
530 535 540
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
545 550 555 560
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
565 570 575
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
580 585 590

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
595 600 605
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
610 615 620
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
625 630 635 640
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
645 650 655

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
660 665 670
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
675 680 685

<210> 165

<211> 677

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 165

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr
275 280 285
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
290 295 300
Thr Gly Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
305 310 315 320
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly
325 330 335

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
340 345 350
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
355 360 365
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
370 375 380
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
385 390 395 400

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
405 410 415
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
420 425 430
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
435 440 445

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
450 455 460

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
465 470 475 480
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
485 490 495
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
500 505 510
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
515 520 525

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
530 535 540
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
545 550 555 560
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
565 570 575
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
580 585 590

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
595 600 605
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
610 615 620
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
625 630 635 640
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
645 650 655

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
660 665 670
Leu Ser Leu Gly Lys
675
<210> 166

<211> 675

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 166

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

245 250 255

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

260 265 270

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr

275 280 285

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

435 440 445

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

485 490 495

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

500 505 510

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

645 650 655

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

660 665 670

Leu Gly Lys

675

<210> 167

<211> 675

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 167

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

245 250 255

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

260 265 270

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr

275 280 285

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

435 440 445

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
450 455 460
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
465 470 475 480

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
485 490 495
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
500 505 510
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
515 520 525
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
530 535 540

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
545 550 555 560
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
565 570 575
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
580 585 590
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
595 600 605

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
610 615 620
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
625 630 635 640
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
645 650 655
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
660 665 670

Leu Gly Lys
675

<210> 168

<211> 675

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 168

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

245 250 255

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

260 265 270

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr

275 280 285

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

435 440 445

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
450 455 460
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
465 470 475 480
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln

485 490 495
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
500 505 510
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
515 520 525
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
530 535 540
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile

545 550 555 560
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
565 570 575
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
580 585 590
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
595 600 605
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

610 615 620
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
625 630 635 640
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
645 650 655
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
660 665 670
Leu Gly Lys
675
<210> 169

<211> 673

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 169

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
225 230 235 240

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
245 250 255

Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
260 265 270

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala
275 280 285

Gln Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
290 295 300

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
305 310 315 320

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp
325 330 335

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
340 345 350

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
355 360 365

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
370 375 380

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
385 390 395 400

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
405 410 415

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
420 425 430

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

435 440 445

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

450 455 460

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

465 470 475 480

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

485 490 495

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

500 505 510

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

645 650 655

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

660 665 670

Lys

<210> 170

<211> 673

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 170

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
225 230 235 240

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
245 250 255

Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
260 265 270

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala
275 280 285

Gln Lys Phe Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
290 295 300

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
305 310 315 320

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp
325 330 335

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
340 345 350

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
355 360 365

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
370 375 380

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
385 390 395 400

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
405 410 415

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
420 425 430

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

435 440 445

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
450 455 460
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
465 470 475 480
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
485 490 495
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
500 505 510

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
515 520 525
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
530 535 540
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
545 550 555 560
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
565 570 575

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
580 585 590
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
595 600 605
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
610 615 620
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
625 630 635 640

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
645 650 655
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
660 665 670
Lys

<210> 171

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 171

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 172

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

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

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 173

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 173

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 174

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 175
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 175
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 176

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 177
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 177
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 178
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 178

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 179
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 179

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gln Tyr Gly Tyr Tyr Gly Gly Arg Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 180

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 180

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Tyr Gly Tyr Tyr Gly Gly Arg Leu Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445
<210> 181
<211> 446
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 181

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Tyr Met Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 182

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 182

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Gly Tyr Met Ala Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu

340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 183

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 183

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Leu Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

225 230 235 240

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys

245 250 255

Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Leu Gly Trp Gly Trp Ile

260 265 270

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Glu

275 280 285

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile

290 295 300

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val

305 310 315 320

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Glu Arg Val Arg

325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

405 410 415

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

435 440 445

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

450 455 460

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

465 470 475 480

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

485 490 495

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

500 505 510

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

515 520 525

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

530 535 540

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

545 550 555 560

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

565 570 575

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

580 585 590

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

595 600 605

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

610 615 620

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

625 630 635 640

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

645 650 655

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

660 665 670

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

675 680 685

Gly Lys

690

<210> 184

<211> 692

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 184

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Ala Val Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Asp Glu Asn Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His
100 105 110
Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
225 230 235 240
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
245 250 255

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala Val Trp Ser
260 265 270
Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile
275 280 285
Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
290 295 300
Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
305 310 315 320

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Asp Glu Asn
325 330 335
Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp
340 345 350
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
355 360 365
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
370 375 380

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
385 390 395 400
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
405 410 415
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

420 425 430

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

435 440 445

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

450 455 460

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

465 470 475 480

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

485 490 495

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

500 505 510

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

515 520 525

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

530 535 540

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

545 550 555 560

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

565 570 575

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

580 585 590

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

595 600 605

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

610 615 620

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

625 630 635 640

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

645 650 655

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

660 665 670

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
675 680 685

Ser Pro Gly Lys
690

<210> 185

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 185

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
225 230 235 240
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys

245 250 255
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
260 265 270
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
275 280 285
Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val

305 310 315 320
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
325 330 335
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
355 360 365
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

370 375 380
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
385 390 395 400
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

405 410 415

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

435 440 445

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

450 455 460

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

465 470 475 480

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

485 490 495

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

500 505 510

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

515 520 525

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

530 535 540

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

545 550 555 560

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

565 570 575

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

580 585 590

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

595 600 605

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

610 615 620

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

625 630 635 640

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

645 650 655

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
660 665 670

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
675 680 685

Gly Lys
690

<210> 186

<211> 690

<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 186

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
225 230 235 240

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
260 265 270
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
275 280 285
Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
305 310 315 320
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
325 330 335
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
370 375 380
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

405 410 415

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

435 440 445

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

450 455 460

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

465 470 475 480

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

485 490 495

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

500 505 510

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

515 520 525

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

530 535 540

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

545 550 555 560

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

565 570 575

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

580 585 590

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

595 600 605

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

610 615 620

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

625 630 635 640

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
645 650 655
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
660 665 670
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
675 680 685

Gly Lys
690
<210> 187
<211> 690
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 187
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu

225 230 235 240
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
260 265 270
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
275 280 285
Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile

290 295 300
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
305 310 315 320
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
325 330 335
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

405 410 415

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

435 440 445

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

450 455 460

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

465 470 475 480

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

485 490 495

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

500 505 510

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

515 520 525

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

530 535 540

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

545 550 555 560

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

565 570 575

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

580 585 590

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

595 600 605

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

610 615 620

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
625 630 635 640
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
645 650 655
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
660 665 670
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

675 680 685
Gly Lys
690

<210> 188
<211> 690
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 188
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
225 230 235 240
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
260 265 270
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
275 280 285

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
305 310 315 320
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
325 330 335
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

405 410 415

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

435 440 445

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

450 455 460

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

465 470 475 480

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

485 490 495

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

500 505 510

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

515 520 525

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

530 535 540

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

545 550 555 560

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

565 570 575

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

580 585 590

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

595 600 605

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
610 615 620
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
625 630 635 640
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
645 650 655
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
660 665 670

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
675 680 685
Gly Lys
690

<210> 189
<211> 690
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 189
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu

20 25 30
Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
225 230 235 240
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
245 250 255
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu Tyr Met Trp Gly Trp Ile
260 265 270
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His

275 280 285
Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
305 310 315 320
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Arg
325 330 335
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

340 345 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

355 360 365

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

370 375 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

385 390 395 400

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

405 410 415

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

420 425 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

435 440 445

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

450 455 460

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

465 470 475 480

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

485 490 495

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

500 505 510

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

515 520 525

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

530 535 540

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

545 550 555 560

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

565 570 575

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

580 585 590

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

595 600 605

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

610 615 620

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

625 630 635 640

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

645 650 655

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

660 665 670

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

675 680 685

Gly Lys

690

<210> 190

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 190

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu

20 25 30

Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
225 230 235 240

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
245 250 255

Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu Tyr Met Trp Gly Trp Ile
260 265 270

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His
275 280 285

Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
290 295 300

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
305 310 315 320

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Arg
325 330 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
340 345 350
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
355 360 365
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
370 375 380
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
385 390 395 400

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
405 410 415
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
420 425 430
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
435 440 445
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
450 455 460

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
465 470 475 480
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
485 490 495
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
500 505 510
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
515 520 525

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
530 535 540
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
545 550 555 560
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

565 570 575

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

580 585 590

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

595 600 605

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

610 615 620

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

625 630 635 640

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

645 650 655

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

660 665 670

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

675 680 685

Gly Lys

690

<210> 191

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 191

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Leu Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln

450 455 460
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
465 470 475 480
Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Leu Gly Trp
485 490 495
Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly
500 505 510
Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg

515 520 525
Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu
530 535 540
Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Glu

545 550 555 560

Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile

565 570 575

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

580 585 590

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

595 600 605

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

610 615 620

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

625 630 635 640

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

645 650 655

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

660 665 670

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

675 680 685

Ser Cys

690

<210> 192

<211> 692

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 192

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Ala Val Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

```
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Asp Glu Asn Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His
            100                 105                 110
Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
    130                 135                 140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
        195                 200                 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
    210                 215                 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225                 230                 235                 240
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                245                 250                 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            260                 265                 270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        275                 280                 285
```

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
450 455 460
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu
465 470 475 480
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala
485 490 495
Val Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
500 505 510

Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
515 520 525
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

530 535 540

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
545 550 555 560
Asp Glu Asn Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe
565 570 575

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
580 585 590
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
595 600 605
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
610 615 620
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
625 630 635 640

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
645 650 655
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
660 665 670
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
675 680 685
Pro Lys Ser Cys
690

<210> 193
<211> 690
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 193
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
450 455 460
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
465 470 475 480
Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp
485 490 495
Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu

500 505 510
Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg

515 520 525

Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu

530 535 540

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu

545 550 555 560

Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile

565 570 575

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

580 585 590

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

595 600 605

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

610 615 620

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

625 630 635 640

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

645 650 655

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

660 665 670

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

675 680 685

Ser Cys

690

<210> 194

<211> 690

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 194

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala

100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
450 455 460
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
465 470 475 480
Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp
485 490 495

Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile Gly Leu

500 505 510

Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg

515 520 525

Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu

530 535 540

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu

545 550 555 560

Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile

565 570 575

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

580 585 590

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

595 600 605

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

610 615 620

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

625 630 635 640

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

645 650 655

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

660 665 670

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

675 680 685

Ser Cys

690

<210> 195

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 195

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
450 455 460
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
465 470 475 480
Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp

485 490 495

Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu

500 505 510

Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg

515 520 525

Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu

530 535 540

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu

545 550 555 560

Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile

565 570 575

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

580 585 590

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

595 600 605

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

610 615 620

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

625 630 635 640

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

645 650 655

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

660 665 670

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

675 680 685

Ser Cys

690

<210> 196

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 196

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
450 455 460
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser

465 470 475 480

Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp
485 490 495
Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu
500 505 510
Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
515 520 525
Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu
530 535 540

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu
545 550 555 560
Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile
565 570 575
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
580 585 590
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
595 600 605

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
610 615 620
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
625 630 635 640
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
645 650 655
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
660 665 670

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
675 680 685
Ser Cys
690
<210> 197
<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 197

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln

450 455 460

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser

465 470 475 480

Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu Tyr Met Trp

485 490 495

Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu

500 505 510

Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg

515 520 525

Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu

530 535 540

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu

545 550 555 560

Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile

565 570 575

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

580 585 590

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

595 600 605

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

610 615 620

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

625 630 635 640

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

645 650 655

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

660 665 670

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

675 680 685

Ser Cys

690

<210> 198

<211> 690

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln

450 455 460

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser

465 470 475 480

Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu Tyr Met Trp

485 490 495

Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu

500 505 510

Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg

515 520 525

Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu

530 535 540

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu

545 550 555 560

Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile

565 570 575

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

580 585 590

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

595 600 605

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

610 615 620

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

625 630 635 640

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

645 650 655

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

660 665 670

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys

675 680 685

Ser Cys

690

<210> 199

<211> 688

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 199

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
225 230 235 240
Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
245 250 255
Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln

260 265 270
Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro
275 280 285
Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
290 295 300
Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
305 310 315 320
Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr

325 330 335
Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
355 360 365
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
370 375 380
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

385 390 395 400
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
405 410 415
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

420 425 430

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

435 440 445

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

450 455 460

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

465 470 475 480

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

485 490 495

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

500 505 510

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

515 520 525

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

530 535 540

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

545 550 555 560

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

565 570 575

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

580 585 590

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

595 600 605

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

610 615 620

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

625 630 635 640

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

645 650 655

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

660 665 670

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680 685

<210> 200

<211> 688

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 200

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser

225 230 235 240

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys

245 250 255

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro

275 280 285

Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr

290 295 300

Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg

305 310 315 320

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr

325 330 335

Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

355 360 365

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

370 375 380

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

385 390 395 400

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

405 410 415

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

420 425 430

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

435 440 445

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

450 455 460

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

465 470 475 480

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

485 490 495

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

500 505 510

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

515 520 525

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

530 535 540

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

545 550 555 560

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

565 570 575

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

580 585 590

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

595 600 605

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

610 615 620

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

625 630 635 640

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

645 650 655

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

660 665 670

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680 685

<210> 201

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
225 230 235 240
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
245 250 255
Thr Phe Ser Arg Gly Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln

260 265 270
Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr
275 280 285
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
290 295 300
Thr Gly Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
305 310 315 320
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly

325 330 335
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
340 345 350
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
355 360 365
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
370 375 380
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

385 390 395 400
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
405 410 415
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

420 425 430

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

435 440 445

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

450 455 460

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

465 470 475 480

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

485 490 495

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

500 505 510

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

515 520 525

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

530 535 540

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

545 550 555 560

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

565 570 575

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

580 585 590

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

595 600 605

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

610 615 620

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

625 630 635 640

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

645 650 655

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

660 665 670

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680

<210> 202

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 202

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
225 230 235 240
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
245 250 255
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
260 265 270

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr
275 280 285
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
290 295 300
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
305 310 315 320
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro
325 330 335

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
340 345 350
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
355 360 365
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
370 375 380
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
385 390 395 400

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
405 410 415
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

420 425 430

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

435 440 445

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

465 470 475 480

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

485 490 495

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

500 505 510

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

515 520 525

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

530 535 540

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

545 550 555 560

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

565 570 575

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

580 585 590

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

595 600 605

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

610 615 620

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

625 630 635 640

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

645 650 655

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

660 665 670

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

675

<210> 203

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 203

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
225 230 235 240
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
245 250 255
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg
260 265 270
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr

275 280 285
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
290 295 300
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
305 310 315 320
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro
325 330 335
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

340 345 350
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
355 360 365
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
370 375 380
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
385 390 395 400
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

405 410 415
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

420 425 430

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

435 440 445

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

465 470 475 480

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

485 490 495

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

500 505 510

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

515 520 525

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

530 535 540

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

545 550 555 560

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

565 570 575

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

580 585 590

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

595 600 605

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

610 615 620

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

625 630 635 640

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

645 650 655

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

660 665 670

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675

<210> 204

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 204

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
225 230 235 240
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
245 250 255
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
260 265 270
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr
275 280 285

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
290 295 300
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
305 310 315 320
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro
325 330 335
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
340 345 350

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
355 360 365
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
370 375 380
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
385 390 395 400
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
405 410 415

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

```
            420                 425                 430
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
        435                 440                 445
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
    450                 455                 460
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
465                 470                 475                 480

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
                485                 490                 495
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
            500                 505                 510
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
        515                 520                 525
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
    530                 535                 540

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
545                 550                 555                 560
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
                565                 570                 575
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
            580                 585                 590
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
        595                 600                 605

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
    610                 615                 620
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
625                 630                 635                 640
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
                645                 650                 655
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
            660                 665                 670
```

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

675

<210> 205

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 205

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly
210 215 220
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

225 230 235 240
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
245 250 255
Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
260 265 270
Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala
275 280 285
Gln Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser

290 295 300
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
305 310 315 320
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp
325 330 335
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
340 345 350
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

355 360 365
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
370 375 380
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
385 390 395 400
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
405 410 415
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

420 425 430

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser

435 440 445

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

450 455 460

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

465 470 475 480

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

485 490 495

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

500 505 510

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

515 520 525

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

530 535 540

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

545 550 555 560

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

565 570 575

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

580 585 590

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

595 600 605

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

610 615 620

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

625 630 635 640

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

645 650 655

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

660 665 670

Ser Pro Gly Lys

675

<210> 206

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 206

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
225 230 235 240

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
245 250 255

Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
260 265 270

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala
275 280 285

Gln Lys Phe Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
290 295 300

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
305 310 315 320

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp
325 330 335

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
340 345 350

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
355 360 365

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
370 375 380

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
385 390 395 400

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
405 410 415

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

420 425 430

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
435 440 445

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
450 455 460

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
465 470 475 480

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
485 490 495

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
500 505 510

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
515 520 525

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
530 535 540

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
545 550 555 560

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
565 570 575

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
580 585 590

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
595 600 605

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
610 615 620

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
625 630 635 640

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
645 650 655

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
660 665 670

Ser Pro Gly Lys
675

<210> 207

<211> 688

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 207

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

450 455 460

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Val

465 470 475 480

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp

485 490 495

Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile

500 505 510

Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

515 520 525

Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

530 535 540

Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly

545 550 555 560

Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

565 570 575

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

580 585 590

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

595 600 605

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

610 615 620

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

625 630 635 640

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

645 650 655

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

660 665 670

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
675 680 685

<210> 208

<211> 688

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 208

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
450 455 460
Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val
465 470 475 480
Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp
485 490 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile
500 505 510
Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
515 520 525
Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser
530 535 540
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly
545 550 555 560

Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
565 570 575
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
580 585 590
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
595 600 605
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
610 615 620

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
625 630 635 640
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
645 650 655
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

660 665 670

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 209

<211> 680

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
450 455 460
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
465 470 475 480
Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala
485 490 495

Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly
500 505 510
Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala
515 520 525
Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
530 535 540
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu
545 550 555 560

Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
565 570 575
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
580 585 590
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
595 600 605
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
610 615 620

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
625 630 635 640
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
645 650 655
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

660 665 670

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680

<210> 210

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 210

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
450 455 460
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
465 470 475 480
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
485 490 495

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe
500 505 510
Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
515 520 525
Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
530 535 540
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser
545 550 555 560

Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
565 570 575
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
580 585 590
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
595 600 605
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
610 615 620

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
625 630 635 640
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
645 650 655
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

660 665 670

Val Glu Pro Lys Ser Cys

675

<210> 211

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 211

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
450 455 460

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
465 470 475 480

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
485 490 495

Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe
500 505 510

Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
515 520 525

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
530 535 540

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser
545 550 555 560

Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
565 570 575

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
580 585 590

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
595 600 605

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
610 615 620

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
625 630 635 640

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
645 650 655

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

660 665 670

Val Glu Pro Lys Ser Cys

675

<210> 212

<211> 678

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
450 455 460

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
465 470 475 480

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
485 490 495

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe
500 505 510

Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp
515 520 525

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
530 535 540

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser
545 550 555 560

Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
565 570 575

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
580 585 590

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
595 600 605

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
610 615 620

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
625 630 635 640

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
645 650 655

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

660 665 670

Val Glu Pro Lys Ser Cys

675

<210> 213

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 213

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
450 455 460

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
465 470 475 480

Gly Thr Phe Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
485 490 495

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala
500 505 510

Gln Tyr Ala Gln Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu
515 520 525

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
530 535 540

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu
545 550 555 560

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
565 570 575

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
580 585 590

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
595 600 605

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
610 615 620

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
625 630 635 640

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
645 650 655

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

660 665 670

Pro Lys Ser Cys

675

<210> 214

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 214

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

450 455 460

Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

465 470 475 480

Gly Thr Phe Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

485 490 495

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala

500 505 510

Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu

515 520 525

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

530 535 540

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu

545 550 555 560

Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

565 570 575

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

580 585 590

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

595 600 605

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

610 615 620

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

625 630 635 640

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

645 650 655

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

660 665 670

Pro Lys Ser Cys

675

<210> 215

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Arg"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 215

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 216

<211

> 675

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 216

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
450 455 460
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
465 470 475 480
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg

485 490 495

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr
500 505 510
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
515 520 525
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
530 535 540
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro
545 550 555 560

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
565 570 575
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
580 585 590
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
595 600 605
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
610 615 620

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
625 630 635 640
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
645 650 655
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
660 665 670
Lys Ser Cys
675

<210> 217
<211> 675
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223
> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 217

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

450 455 460

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr

465 470 475 480

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

485 490 495

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr

500 505 510

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

515 520 525

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

530 535 540

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro

545 550 555 560

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

565 570 575

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

580 585 590

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

595 600 605

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

610 615 620

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

625 630 635 640

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

645 650 655

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

660 665 670

Lys Ser Cys

675

<210> 218

<211> 673

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 218

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

450 455 460

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe

465 470 475 480

Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
485 490 495
Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala
500 505 510

Gln Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
515 520 525
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
530 535 540
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp
545 550 555 560
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
565 570 575

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
580 585 590
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
595 600 605
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
610 615 620
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
625 630 635 640

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
645 650 655
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
660 665 670
Cys

<210> 219
<211> 673
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 219

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Arg Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly

435 440 445

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

450 455 460

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe

465 470 475 480

Val Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
485 490 495
Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Glu Ala Gln Tyr Ala
500 505 510
Gln Lys Phe Arg Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser

515 520 525
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
530 535 540
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Tyr Gly Ala Leu Pro Tyr Trp
545 550 555 560
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
565 570 575
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

580 585 590
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
595 600 605
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
610 615 620
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
625 630 635 640
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

645 650 655
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
660 665 670
Cys

<210> 220
<211> 689
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 220

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ser Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His
100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Gln Leu Gln

450 455 460

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr

465 470 475 480

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ala Trp Gly
485 490 495
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile
500 505 510
Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
515 520 525

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
530 535 540
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser
545 550 555 560
Gly Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp
565 570 575
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
580 585 590

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
595 600 605
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
610 615 620
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
625 630 635 640
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
645 650 655

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
660 665 670
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
675 680 685
Cys

<210> 221
<211> 689
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 221

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Ala Val Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Asp Glu Asn Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

225 230 235 240

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr

245 250 255

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala Val Trp Ser

260 265 270

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile

275 280 285

Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val

290 295 300

Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser

305 310 315 320

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Asp Glu Asn

325 330 335

Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp

340 345 350

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

355 360 365

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

370 375 380

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

385 390 395 400

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

405 410 415

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

420 425 430

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

435 440 445

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

450 455 460

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
465 470 475 480
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
485 490 495
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
500 505 510
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

515 520 525
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
530 535 540
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
545 550 555 560
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
565 570 575
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

580 585 590
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
595 600 605
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
610 615 620
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
625 630 635 640
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

645 650 655
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
660 665 670
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
675 680 685
Lys

<210> 222
<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<

400> 222

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
450 455 460
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
465 470 475 480
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Leu Gly Trp Gly Trp Ile
485 490 495
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Glu
500 505 510

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
515 520 525
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
530 535 540
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Glu Arg Val Arg
545 550 555 560
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
565 570 575

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
580 585 590
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
595 600 605
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
610 615 620
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
625 630 635 640

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
645 650 655
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
660 665 670
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
675 680 685
<210> 223
<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 223

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Ala Val Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Gly Ile Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Asp Glu Asn Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His
100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
130 135 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr

195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
450 455 460
Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
465 470 475 480
Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ala Val Trp Ser
485 490 495
Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile
500 505 510

Ala Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
515 520 525
Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser
530 535 540
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Asp Glu Asn
545 550 555 560
Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
580 585 590
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
595 600 605
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
610 615 620
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
625 630 635 640

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
645 650 655
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
660 665 670
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
675 680 685
Cys

<210> 224

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 224

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
450 455 460
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
465 470 475 480
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
485 490 495
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
500 505 510

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
515 520 525
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
530 535 540
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
545 550 555 560
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
565 570 575

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
580 585 590
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
595 600 605
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
610 615 620
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
625 630 635 640

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
645 650 655
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
660 665 670
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 225

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 225

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
450 455 460
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
465 470 475 480
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
485 490 495
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
500 505 510

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
515 520 525
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
530 535 540
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
545 550 555 560
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
565 570 575

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
580 585 590
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
595 600 605
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
610 615 620
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
625 630 635 640

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
645 650 655
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
660 665 670
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 226

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 226

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
450 455 460

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
465 470 475 480

Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
485 490 495

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
500 505 510

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
515 520 525

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
530 535 540

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
545 550 555 560

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
565 570 575

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
580 585 590

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
595 600 605

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
610 615 620

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
625 630 635 640

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
645 650 655

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
660 665 670

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 227

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 227

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ala Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Val His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Glu Ser Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
450 455 460
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
465 470 475 480
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Ala Gly Trp Gly Trp Ile
485 490 495
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Val His
500 505 510

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
515 520 525
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
530 535 540
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Glu Ser Val Arg
545 550 555 560
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
565 570 575

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
580 585 590
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
595 600 605
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
610 615 620
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
625 630 635 640

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
645 650 655
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
660 665 670
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 228

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 228

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
450 455 460
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
465 470 475 480
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu Tyr Met Trp Gly Trp Ile
485 490 495
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His
500 505 510

Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
515 520 525
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
530 535 540
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Arg
545 550 555 560
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
565 570 575

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
580 585 590
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
595 600 605
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
610 615 620
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
625 630 635 640

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
645 650 655
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
660 665 670
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 229

<211> 687

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 229

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu
20 25 30

Tyr Met Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Leu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
450 455 460
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
465 470 475 480
Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Glu Tyr Met Trp Gly Trp Ile
485 490 495
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile Tyr His
500 505 510

Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
515 520 525
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
530 535 540
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Arg
545 550 555 560
Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
565 570 575

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
580 585 590
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
595 600 605
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
610 615 620
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
625 630 635 640

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
645 650 655
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
660 665 670
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 230

<211> 685

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 230

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
450 455 460

Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
465 470 475 480

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln
485 490 495

Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro
500 505 510

Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
515 520 525

Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
530 535 540

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr
545 550 555 560

Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
565 570 575

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
580 585 590

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
595 600 605

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
610 615 620

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
625 630 635 640

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
645 650 655

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
660 665 670

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 231

<211> 685

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 231

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
450 455 460

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
465 470 475 480

Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln
485 490 495

Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Pro
500 505 510

Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr
515 520 525

Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg
530 535 540

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Gly Tyr
545 550 555 560

Ala Arg Gly Asp His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
565 570 575

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
580 585 590

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
595 600 605

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
610 615 620

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
625 630 635 640

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
645 650 655

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
660 665 670

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys

675 680 685

<210> 232

<211> 677

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 232

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Gly
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
450 455 460
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
465 470 475 480
Thr Phe Ser Arg Gly Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
485 490 495
Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Glu Gly Thr Ala Tyr
500 505 510

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
515 520 525
Thr Gly Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
530 535 540
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Ser Asp Tyr Gly Leu Pro Arg Gly
545 550 555 560
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
565 570 575

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
580 585 590
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
595 600 605
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
610 615 620
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
625 630 635 640

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
645 650 655
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
660 665 670
Glu Pro Lys Ser Cys

675

<210> 233

<211> 675

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 233

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

```
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly
        435                 440                 445
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

    450                 455                 460
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
465                 470                 475                 480
Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
                485                 490                 495
Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Phe Thr Asn Tyr
            500                 505                 510
Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

        515                 520                 525
Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
    530                 535                 540
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly His Tyr Tyr Ser Gly Trp Pro
545                 550                 555                 560
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
                565                 570                 575
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

            580                 585                 590
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
        595                 600                 605
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
    610                 615                 620
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
625                 630                 635                 640
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

                645                 650                 655
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
            660                 665                 670
Lys Ser Cys
```

675