



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0026810  
(43) 공개일자 2020년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/30 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07K 16/30 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7036663  
(22) 출원일자(국제) 2018년05월11일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2019년12월11일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/032427  
(87) 국제공개번호 WO 2018/209304  
국제공개일자 2018년11월15일  
(30) 우선권주장  
62/505,747 2017년05월12일 미국(US)  
62/657,434 2018년04월13일 미국(US)

(71) 출원인  
하푼 테라퓨틱스, 인크.  
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 300  
(72) 발명자  
웨쉬 홀거  
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 300  
레론 브라이언 디  
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 300  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김진희, 김태홍

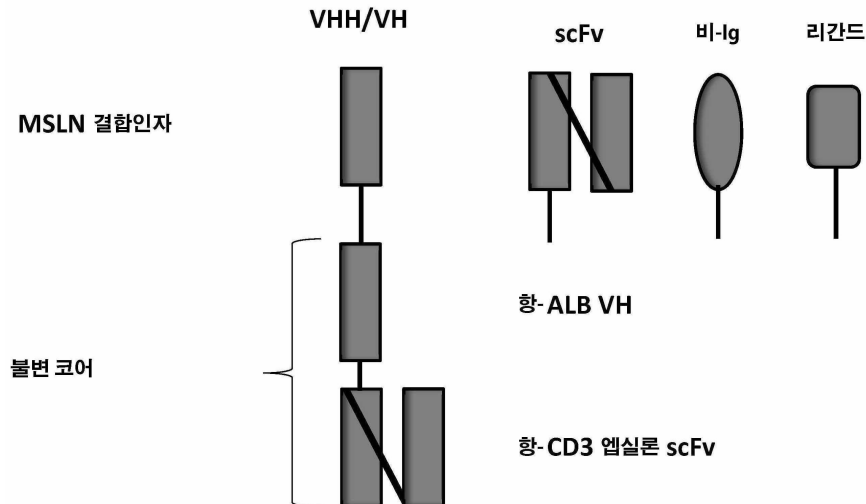
전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) 발명의 명칭 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질 및 사용 방법

(57) 요약

본원에서 메소텔린(MSLN: mesothelin) 표적화 삼중 특이적 단백질로서, CD3에 결합하는 도메인, 반감기 연장 도메인, 및 MSLN에 결합하는 도메인을 포함하는 단백질을 제공한다. 또한, 이의 약학 조성물뿐만 아니라 상기 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 제조하기 위한 핵산, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포를 제공한다. 또한, 질환, 병태 및 장애의 예방, 및/또는 치료에서 개시된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 사용하는 방법을 개시한다.

대표도



(52) CPC특허분류

**C07K 16/2809** (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*C07K 2317/31* (2013.01)  
*C07K 2317/32* (2013.01)  
*C07K 2317/569* (2013.01)  
*C07K 2317/62* (2013.01)  
*C07K 2317/622* (2013.01)  
*C07K 2317/73* (2013.01)  
*C07K 2317/92* (2013.01)

(72) 발명자

**오스틴 리차드 제이**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 오  
이스터 포인트 불러바드 131 스위트 300

**두브리지 로버트 비**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 오  
이스터 포인트 불러바드 131 스위트 300

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

메소텔린(MSLN: mesothelin) 결합 삼중 특이적 단백질로서,

상기 단백질은

(a) 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 (A);

(b) 반감기 연장 도메인인 제2 도메인 (B); 및

(c) MSLN에 특이적으로 결합하는 제3 도메인 (C)

를 포함하며,

도메인은  $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$ ,  $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$ ,  $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$  순서로, 또는 링커 L1 및 L2에 의해 연결되는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제1 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하고, 이들 각각은 인간 CD3에 특이적으로 결합할 수 있는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 제1 도메인은 인간화 또는 인간 도메인인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 제2 도메인은 알부민에 결합하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 제2 도메인은 scFv, 가변 중쇄 도메인(VH), 가변 경쇄 도메인(VL), 펩티드, 리간드, 또는 소분자를 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 제3 도메인은 MSLN에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인, scFv, VH 도메인, VL 도메인, 비-Ig 도메인, 리간드, 노틴(knottin) 또는 소분자 실체를 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 제3 도메인은 VHH 도메인을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 41, 42, 43, 또는 44와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 하나 이상의 보존된 영역을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 41과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 42와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 43과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 12

제8항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 44와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 13

제7항에 있어서, 상기 VHH 도메인은 (i) 서열 번호 41에 상응하는 아미노산의 스트레치; (ii) 서열 번호 42에 상응하는 아미노산의 스트레치; (iii) 서열 번호 43에 상응하는 아미노산의 스트레치, 및 (iv) 서열 번호 44에 상응하는 아미노산의 스트레치를 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 14

제7항에 있어서, 상기 VHH 도메인은 하기 식을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질:

f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4

식에서, r1은 서열 번호 51과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r2는 서열 번호 52와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r3은 서열 번호 53과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; f1, f2, f3 및 f4는 프레임워크(framework) 잔기이다.

#### 청구항 15

제7항에 있어서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 1 내지 29로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 80% 이상 동일한 서열을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 제3 도메인은 서열 번호 1 내지 29로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, 제3 도메인은 인간화된 VHH 도메인인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 인간화된 VHH 도메인은, 서열 번호 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 하나 이상의 보존된 영역을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 45와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 46과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 21



제18항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 47과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 22

제18항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 48과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 23

제18항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 49와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 24

제18항에 있어서, 상기 VHH 도메인은, 서열 번호 50과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 25

제18항에 있어서, 상기 VHH 도메인은 (i) 서열 번호 45에 상응하는 아미노산의 스트레치, (ii) 서열 번호 46에 상응하는 아미노산의 스트레치, (iii) 서열 번호 47에 상응하는 아미노산의 스트레치, (iv) 서열 번호 48에 상응하는 아미노산의 스트레치, (v) 서열 번호 49에 상응하는 아미노산의 스트레치, 및 (vi) 서열 번호 50에 상응하는 아미노산의 스트레치를 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 26

제17항에 있어서, 상기 인간화된 VHH 도메인은 하기 식을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질:

f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4

식에서, r1은 서열 번호 54와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r2는 서열 번호 55와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r3은 서열 번호 56과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; f1, f2, f3 및 f4는 프레임워크 잔기이다.

#### 청구항 27

제17항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제3 도메인은 서열 번호 30 내지 40, 및 102 내지 105로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제3 도메인은 서열 번호 57로서 제시된 서열을 포함하는 인간 메소텔린 단백질에 결합하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제3 도메인은 메소텔린의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 서열 번호 57의 아미노산 잔기 296 내지 390을 포함하는 영역 I, 서열 번호 57의 아미노산 잔기 391 내지 486을 포함하는 영역 II, 또는 서열 번호 57의 아미노산 잔기 487 내지 598을 포함하는 영역 III에 위치하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 30

제1항에 있어서, 링커 L1 및 L2는 각각 독립적으로 (GS)<sub>n</sub> (서열 번호 87), (GGS)<sub>n</sub> (서열 번호 88), (GGGS)<sub>n</sub> (서열 번호 89), (GGSG)<sub>n</sub> (서열 번호 90), (GGSGG)<sub>n</sub> (서열 번호 91), 또는 (GGGG)<sub>n</sub> (서열 번호 92)으로부터 선택되며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 31

제1항에 있어서, 링커 L1 및 L2는 각각 독립적으로 (GGGS)<sub>4</sub> (서열 번호 95) 또는 (GGGS)<sub>3</sub> (서열 번호 96)인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 32

제1항에 있어서, 도메인은 H<sub>2</sub>N-(C)-(B)-(A)-COOH 순서로 연결되는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 33

제1항에 있어서, 약 80 kDa 미만인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 34

제1항에 있어서, 약 50 내지 약 75 kDa인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 35

제1항에 있어서, 약 60 kDa 미만인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 36

제1항에 있어서, 약 50시간 이상의 제거 반감기를 갖는 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 37

제1항에 있어서, 약 100시간 이상의 제거 반감기를 갖는 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 38

제1항에 있어서, 동일한 MSLN에 대해 IgG에 비해 증가한 조직 침투성을 갖는 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 39

제1항에 있어서, 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 40

(i) 제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질 및 (ii) 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 제조 방법으로서, 제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 숙주를 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 발현을 허용하는 조건하에서 배양하는 단계 및 배양물로부터 생성된 단백질을 회수 및 정제하는 단계를 포함하는, 상기 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 제조 방법.

#### 청구항 42

증식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

#### 청구항 44

제43항에 있어서, 제1항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질과 조합된 작

용제의 투여를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포에 선택적으로 결합하는 것인 방법.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포의 T 세포 사멸을 매개하는 것인 방법.

#### 청구항 47

제42항 내지 제46항 중 어느 하나의 항에 있어서, 종양성 질환은 고형 종양 질환을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 고형 종양 질환은 중피종, 폐암, 위암, 난소암, 또는 삼중 음성 유방암을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 고형 종양 질환은 전이성인 것인 방법.

#### 청구항 50

증식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 51

제50항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포에 선택적으로 결합하는 것인 방법.

#### 청구항 52

제51항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포의 T 세포 사멸을 지시하는 것인 방법.

#### 청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 있어서, 종양성 질환은 고형 종양 질환을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 54

제53항에 있어서, 고형 종양 질환은 중피종, 폐암, 위암, 난소암, 또는 삼중 음성 유방암을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 55

제54항에 있어서, 고형 종양 질환은 전이성인 것인 방법.

#### 청구항 56

증식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 서열 번호 98에 제시된 서열을 포함하는 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 57

제50항 내지 제56항 중 어느 하나의 항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 최대 10 mg/kg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 58**

제50항 내지 제57항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단백질은 주 1회 투여되는 것인 방법.

**청구항 59**

제50항 내지 제57항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단백질은 주 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 60**

제50항 내지 제57항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단백질은 격주로 투여되는 것인 방법.

**청구항 61**

제50항 내지 제57항 중 어느 하나의 항에 있어서, 단백질은 3주마다 투여되는 것인 방법.

**청구항 62**

서열 번호 98에 제시된 서열을 포함하는 메소텔린(MSLN) 결합 삼중 특이적 단백질.

**청구항 63**

메소텔린(MSLN) 결합 삼중 특이적 단백질로서, 상기 단백질은

(a) 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 (A);

(b) 반감기 연장 도메인인 제2 도메인 (B); 및

(c) MSLN에 특이적으로 결합하는 제3 도메인 (C)

를 포함하며,

도메인은  $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$ ,  $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$ ,  $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$  순서로, 또는 링커 L1 및 L2에 의해 연결되고, 상기 제3 도메인은 서열 번호 51 내지 56, 및 106 내지 222로부터 선택된 하나 이상의 CDR 서열을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 51, 54, 및 106 내지 144 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 CDR1을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

**청구항 65**

제63항 또는 제64항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 52, 55, 및 145 내지 183 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

**청구항 66**

제63항 내지 제65항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 53, 56, 및 184 내지 222 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

**청구항 67**

제63항 내지 제66항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 262 내지 300 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 프레임워크 영역 1(f1)을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

**청구항 68**

제63항 내지 제67항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 301 내지 339 중 어느 하나에 제시된 프레임워크 영역(f2) 서열을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

**청구항 69**

제63항 내지 제68항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 340 내지 378 중 어느 하나에 제시된 프레임워크 영역(f3) 서열을 포함하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 70

제63항 내지 제69항 중 어느 하나의 항에 있어서, 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 71

제63항 내지 제70항 중 어느 하나의 항에 있어서, 서열 번호 98에 제시된 서열을 포함하는 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 72

(i) 제63항 내지 제71항 중 어느 하나의 항에 따른 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질 및 (ii) 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 73

제63항 내지 제71항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 제조 방법으로서, 제63항 내지 제71항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 숙주를 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 발현을 허용하는 조건하에서 배양하는 단계 및 배양물로부터 생성된 단백질을 회수 및 정제하는 단계를 포함하는, 상기 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 제조 방법.

#### 청구항 74

증식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 제63항 내지 제71항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 75

제74항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

#### 청구항 76

제75항에 있어서, 제63항 내지 제71항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질과 조합된 작용제의 투여를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 하나의 항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포에 선택적으로 결합하는 것인 방법.

#### 청구항 78

제77항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포의 T 세포 사멸을 매개하는 것인 방법.

#### 청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 하나의 항에 있어서, 종양성 질환은 고형 종양 질환을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 80

제79항에 있어서, 고형 종양 질환은 중피종, 폐암, 위암, 난소암, 또는 삼중 음성 유방암을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 81

제80항에 있어서, 고형 종양 질환은 전이성인 것인 방법.

#### 청구항 82

종식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 제63항 내지 제71항 중 어느 하나의 항에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 83

제82항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포에 선택적으로 결합하는 것인 방법.

#### 청구항 84

제83항에 있어서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포의 T 세포 사멸을 지시하는 것인 방법.

#### 청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 하나의 항에 있어서, 종양성 질환은 고형 종양 질환을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 86

제85항에 있어서, 고형 종양 질환은 중피종, 폐암, 위암, 난소암, 또는 삼중 음성 유방암을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 87

제86항에 있어서, 고형 종양 질환은 전이성인 것인 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

#### 상호 참고

[0002]

본 출원은 2017년 5월 12일에 출원된 미국 가출원 제62/505,747호 및 2018년 4월 13일에 출원된 제62/657,434호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전문으로 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

#### 서열 목록

[0004]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하며, 이로써 그 전문으로 참고로 포함된다. 상기 ASCII 사본은 2018년 5월 11일에 작성하여 47517-720\_601\_SL.txt로 명명하며, 크기는 293,251 바이트이다.

### 배경 기술

[0005]

개별 세포 또는 특정 세포 유형의 선택적 파괴는 종종 다양한 임상 환경에서 바람직하다. 예를 들어, 건강한 세포와 조직을 그대로 손상되지 않게 두면서 종양 세포를 특이적으로 파괴하는 것이 암 치료의 주요 목표이다. 이러한 한 가지 방법은 종양에 대해 면역 반응을 유도함으로써, 자연 살해(NK: natural killer) 세포 또는 세포독성 T 림프구(CTL: cytotoxic T lymphocyte)와 같은 면역 이펙터 세포가 종양 세포를 공격하고 파괴하게 만드는 것이다.

[0006]

메소텔린(MSLN: mesothelin)은 GPI-연결된 막 결합된 종양 항원이며, MSLN은 난소암, 췌장암, 폐암 및 삼중 음성 유방암 및 중피종에서 과발현된다. MSLN의 정상 조직 발현은 흉막강, 위심강, 및 복막강을 감싸는 단일 중피세포층에 제한된다. MSLN의 과발현은 폐 선암종 및 삼중 음성 유방암에서의 불량한 예후와 관련이 있다. MSLN은 면역 독소, 백신, 항체 약물 접합체 및 CAR-T 세포를 비롯한 수많은 요법에 대한 암 항원으로서 사용되어왔다. 임상 효능의 초기 징후는 표적으로서 MSLN을 확인했지만, MSLN 발현 암을 치료하기 위해 효능이 개선된 요법이 필요하다.

### 발명의 내용

- [0007] **발명의 요약**
- [0008] 일 실시양태는 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질로서,
- [0009] 상기 단백질은
- [0010] (a) 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 (A);
- [0011] (b) 반감기 연장 도메인인 제2 도메인 (B); 및
- [0012] (c) MSLN에 특이적으로 결합하는 제3 도메인 (C)
- [0013] 를 포함하며,
- [0014] 도메인은  $H_2N-(A)-(C)-(B)-COOH$ ,  $H_2N-(B)-(A)-(C)-COOH$ ,  $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$  순서로, 또는 링커 L1 및 L2에 의해 연결되는 것인 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제1 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하고, 이들 각각은 인간 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 도메인은 인간화 또는 인간 도메인이다. 일부 실시양태에서, 제2 도메인은 알부민에 결합한다. 일부 실시양태에서, 제2 도메인은 scFv, 가변 중쇄 도메인(VH), 가변 경쇄 도메인(VL), 펩티드, 리간드, 또는 소분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 도메인은 MSLN에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인, scFv, VH 도메인, VL 도메인, 비-Ig 도메인, 리간드, 노틴(knottin), 또는 소분자 실체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 도메인은 VHH 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 41, 42, 43, 또는 44와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 하나 이상의 보존된 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 41과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 42와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 43과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 44와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 (i) 서열 번호 41에 상응하는 아미노산의 스트레치; (ii) 서열 번호 42에 상응하는 아미노산의 스트레치; (iii) 서열 번호 43에 상응하는 아미노산의 스트레치, 및 (iv) 서열 번호 44에 상응하는 아미노산의 스트레치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 하기 식을 포함한다:
- [0015] f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4
- [0016] 식에서, r1은 서열 번호 51과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r2는 서열 번호 52와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r3은 서열 번호 53과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; f1, f2, f3 및 f4는 프레임워크(framework) 잔기이다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 1 내지 29로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 80% 이상 동일한 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 도메인은 서열 번호 1 내지 29로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 도메인은 인간화된 VHH 도메인이다. 일부 실시양태에서, 상기 인간화된 VHH 도메인은 서열 번호 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 하나 이상의 보존된 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 45와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 46과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 47과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 48과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 49와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 50과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 서열을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 (i) 서열 번호 45에 상응하는 아미노산의 스트레치, (ii) 서열 번호 46에 상응하는 아미노산의 스트레치, (iii) 서열 번호 47에 상응하는 아미노산의 스트레치, (iv) 서열 번호 48에 상응하는 아미노산의 스트레치, (v) 서열 번호 49에 상응하는 아미노산의 스트레치, 및 (vi) 서열 번호 50에 상응하는 아미노산의 스트레치를 포함

한다. 일부 실시양태에서, 상기 인간화 VHH 도메인은 하기 식을 포함한다:

[0017] f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4

[0018] 식에서, r1은 서열 번호 54와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r2는 서열 번호 55와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; r3은 서열 번호 56과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하고; f1, f2, f3 및 f4는 프레임워크 잔기이다. 일부 실시양태에서, 제3 도메인은 서열 번호 30 내지 40, 및 102 내지 105로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 도메인은 서열 번호 57로서 제시된 서열을 포함하는 인간 메소텔린 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, 제3 도메인은 메소텔린의 에피토프에 결합하고, 상기 에피토프는 서열 번호 57의 아미노산 잔기 296 내지 390을 포함하는 영역 I, 서열 번호 57의 아미노산 잔기 391 내지 486을 포함하는 영역 II, 또는 서열 번호 57의 아미노산 잔기 487 내지 598을 포함하는 영역 III에 위치한다. 일부 실시양태에서, 링커 L1 및 L2는 각각 독립적으로 (GS)<sub>n</sub> (서열 번호 87), (GGS)<sub>n</sub> (서열 번호 88), (GGGS)<sub>n</sub> (서열 번호 89), (GGSG)<sub>n</sub> (서열 번호 90), (GGSGG)<sub>n</sub> (서열 번호 91), 또는 (GGGGS)<sub>n</sub> (서열 번호 92)으로부터 선택되며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 일부 실시양태에서, 링커 L1 및 L2는 각각 독립적으로 (GGGGS)<sub>4</sub> (서열 번호 95) 또는 (GGGGS)<sub>3</sub> (서열 번호 96)이다. 일부 실시양태에서, 도메인은 H<sub>2</sub>N-(C)-(B)-(A)-COOH 순서로 연결된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 약 80 kDa 미만이다. 일부 실시양태에서, 단백질은 약 50 내지 약 75 kDa이다. 일부 실시양태에서, 단백질은 약 60 kDa 미만이다. 일부 실시양태에서, 단백질은 약 50시간 이상의 제거 반감기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 단백질은 약 100시간 이상의 제거 반감기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 단백질은 동일한 MSLN에 대해 IgG에 비해 증가한 조직 침투성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단백질은 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일 실시양태는 서열 번호 98에 제시된 서열을 포함하는 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 제공한다. 일 실시양태는 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질로서, 상기 단백질은 (a) 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 (A); (b) 반감기 연장 도메인인 제2 도메인 (B); 및 (c) MSLN에 특이적으로 결합하는 제3 도메인 (C)를 포함하며, 도메인은 H<sub>2</sub>N-(A)-(C)-(B)-COOH, H<sub>2</sub>N-(B)-(A)-(C)-COOH, H<sub>2</sub>N-(C)-(B)-(A)-COOH 순서로, 또는 링커 L1 및 L2에 의해 연결되고, 상기 제3 도메인은 서열 번호 51 내지 56, 및 106 내지 222로부터 선택된 하나 이상의 CDR 서열을 포함하는 것인 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 51, 54, 및 106 내지 144 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 52, 55, 및 145 내지 183 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 53, 56, 및 184 내지 222 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 262 내지 300 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 프레임워크 영역 1(f1)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 301 내지 339 중 어느 하나에 제시된 프레임워크 영역 (f2) 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 340 내지 378 중 어느 하나에 제시된 프레임워크 영역(f3) 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단백질은 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단백질은 서열 번호 98에 제시된 서열을 포함한다.

[0019] 일 실시양태는 (i) 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질 및 (ii) 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0020] 일 실시양태는 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 제조 방법으로서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 숙주를 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 발현을 허용하는 조건하에서 배양하는 단계 및 배양물로부터 생성된 단백질을 회수 및 정제하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0021] 일 실시양태는 증식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 방법은 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 단일 도메인 메소텔린 결합 단백질과 조합된 작용제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포에 선택적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포의 T 세포 사멸을 매개한다. 일부 실시양태에서, 종양성 질환은 고형 종양 질환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양 질환은 중피종, 폐암, 위암, 난소암,



또는 삼중 음성 유방암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양 질환은 전이성이다.

[0022] 일 실시양태는 증식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포에 선택적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포의 T 세포 사멸을 지시한다. 일부 실시양태에서, 종양성 질환은 고형 종양 질환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양 질환은 중피종, 폐암, 위암, 난소암, 또는 삼중 음성 유방암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 고형 종양 질환은 전이성이다.

[0023] 일 실시양태는 증식성 질환, 또는 종양성 질환의 치료 또는 개선 방법으로서, 서열 번호 98에 제시된 서열을 포함하는 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질을 최대 10 mg/kg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단백질은 주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 주 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 격주로 투여된다. 일부 실시양태에서, 단백질은 3주마다 투여된다.

[0024] **참고에 의한 포함**

[0025] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참고로 포함된 것으로 나타난 것과 같은 정도로 본원에 참고로 포함된다.

### 도면의 간단한 설명

[0026] 본 발명의 신규 특징은 첨부된 청구 범위에 구체적으로 설명되어있다. 본 발명의 특징 및 이점은 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태, 및 수반되는 도면을 설명하는 다음의 상세한 설명을 참조하여 더 잘 이해될 것이다.

[도 1]은 단백질이 항-CD3ε 단쇄 가변 단편(scFv) 및 항-ALB 가변 중쇄 영역을 포함하는 불변 코어 요소; 및 VHH, VH, scFv, 비-Ig 결합인자(binder), 또는 리간드일 수 있는 항-MSLN 결합 도메인을 갖는 예시적인 MSLN 표적화 삼중 특이적 항원 결합 단백질을 개략도이다.

[도 2]는 표적 단백질 MSLN을 발현하는 OVCAR8 세포를 사멸시키는 데 있어 예시적인 TriTAC 분자(2A2 및 2A4)의 효과를 보여준다.

[도 3]은 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 5명의 공여자(공여자 02; 공여자 86; 공여자 41; 공여자 81; 및 공여자 35)로부터의 T 세포를 지시하여 Caov3 세포를 사멸시킬 수 있었음을 보여준다. 도면은 또한 대조군 TriTAC 분자(GFP TriTAC)가 5명의 공여자(공여자 02; 공여자 86; 공여자 41; 공여자 81; 및 공여자 35)로부터의 T 세포를 지시하여 Caov3 세포를 사멸시킬 수 없었음을 보여준다.

[도 4]는 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 5명의 공여자(공여자 02; 공여자 86; 공여자 41; 공여자 81; 및 공여자 35)로부터의 T 세포를 지시하여 OVCAR3 세포를 사멸시킬 수 있었음을 보여준다. 도면은 또한 대조군 TriTAC 분자(GFP TriTAC)가 5명의 공여자(공여자 02; 공여자 86; 공여자 41; 공여자 81; 및 공여자 35)로부터의 T 세포를 지시하여 OVCAR3 세포를 사멸시킬 수 없었음을 보여준다.

[도 5]는 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 건강한 공여자로부터의 T 세포를 지시하여 MSLN을 발현하는 세포(OVCAR3 세포; Caov4 세포; OVCAR3 세포; 및 OVCAR8 세포)를 사멸시킬 수 있었음을 보여준다. 도면은 또한 MH6T TriTAC가 건강한 공여자로부터의 T 세포를 지시하여 MSLN을 발현하지 않는 세포(MDAPCa2b 세포; 및 NCI-H510A 세포)를 사멸시킬 수 없었음을 보여준다.

[도 6]은 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이로부터의 T 세포를 지시하여 인간 난소암 세포주(OVCAR3 세포; Caov3 세포)를 사멸시킬 수 있었음을 보여준다. 도면은 또한 대조군 TriTAC 분자(GFP TriTAC)가 시노몰구스 원숭이로부터의 T 세포를 지시하여 인간 난소암 세포주(OVCAR3 세포; Caov3 세포)를 사멸시킬 수 없었음을 보여준다.

[도 7]은 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 인간 혈청 알부민(HSA: human serum albumin)의 존재 또는 부재하에 T 세포에 의한 MSLN 발현 NCI-H2052 중피종 세포의 사멸을 지시할 수 있었음을 보여준다.

[도 8]은 MH6T TriTAC 및 MSLN-발현 Caov4 세포의 존재하에서, T 세포로부터의 TNF-α의 분비에 의해 입증된 바와 같이, 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 4명의 건강한 공여자(공여자 2; 공여자 86; 공여자

35; 및 공여자 81)로부터의 T 세포를 활성화시킬 수 있었음을 보여준다.

[도 9]는 MH6T TriTAC 및 MSLN-발현 OVCAR8 세포의 존재하에서, T 세포 상에서 CD69 발현의 활성화에 의해 입증된 바와 같이, 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 4명의 건강한 공여자(공여자 2; 공여자 86; 공여자 35; 및 공여자 81)로부터의 T 세포를 활성화시킬 수 있었음을 보여준다.

[도 10]은 MSLN 발현 세포주 또는 MSLN 비-발현 세포주에 대한 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)의 결합을 보여준다. [도 10a]는 MSLN 발현 세포(Caov3 세포-좌측 상단 패널; Caov4 세포-우측 상단 패널; OVCAR3 세포-좌측 하단 패널; OVCAR8 세포-우측 하단 패널)와의 MH6T TriTAC의 결합을 나타내고; [도 10a]는 동일한 세포주에 대한 대조군 TriTAC(GFP TriTAC)의 결합이 없음을 추가로 보여준다. [도 10b]는 MSLN 비-발현 세포주(MDCA2b 세포-좌측 패널; NCI-H510A 세포-우측 패널)에 대한 MH6T TriTAC 및 GFP TriTAC 둘 다의 결합이 없음을 나타낸다.

[도 11]은 4명의 건강한 공여자(공여자 2-좌측 상단 패널; 공여자 35-우측 상단 패널; 공여자 41-좌측 하단 패널; 공여자 81-우측 하단 패널)로부터의 T 세포에 대한 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)의 결합을 보여준다.

[도 12]는 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자(MH6T TriTAC)가 MSLN 발현 NCI-H292 세포로 이식된 NCG 마우스에서 종양 성장을 억제할 수 있었음을 보여준다.

[도 13]은 본 발명의 예시적인 TriTAC 분자, MH6T TriTAC의 약동학적 프로파일을 보여준다. 2마리의 시노물구스 원숭이에 주사한 후 다양한 시점에서 MH6T TriTAC 분자의 혈청 중 수준을 플롯에 나타낸다.

[도 14]는 본 발명의 2가지 예시적인 삼중 특이적 분자, TriTAC 74 및 TriTAC 75의 결합 친화도 측정값 및 2가지 TriTAC 분자에 의한 SKOV3 및 OVCAR 세포의 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값의 결과를 보여준다.

[도 15]는 본 발명의 2가지 예시적인 TriTAC 분자, TriTAC 75 및 TriTAC 74의 약동학적 프로파일을 보여준다. 시노물구스 원숭이에 주사 후 다양한 시점에서 TriTAC 분자의 혈청 중 수준을 플롯에 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 본원에서 메소텔린(MSLN)을 표적화하는 삼중 특이적 단백질, 이의 약학 조성물, 및 상기 단백질을 제조하기 위한 핵산, 제조법 발현 벡터 및 숙주 세포를 기재한다. 또한, 질환, 병태 및 장애의 예방, 및/또는 치료에서 개시된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 사용하는 방법을 제공한다. MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 CD3뿐만 아니라 MSLN에 특이적으로 결합할 수 있으며, 반감기 연장 도메인, 예를 들어 인간 알부민(ALB)에 결합하는 도메인을 갖는다. [도 1]은 삼중 특이적 MSLN- 결합 단백질의 하나의 비제한적인 예를 도시한다.
- [0028] 일 측면에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 CD3에 특이적으로 결합하는 도메인 (A), 인간 알부민(ALB)에 특이적으로 결합하는 도메인 (B), 및 MSLN에 특이적으로 결합하는 도메인 (C)를 포함한다. MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 3개의 도메인은 임의의 순서로 배열된다. 따라서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 도메인 순서는 다음으로 고려된다:
- [0029] H<sub>2</sub>N-(A)-(B)-(C)-COOH,
- [0030] H<sub>2</sub>N-(A)-(C)-(B)-COOH,
- [0031] H<sub>2</sub>N-(B)-(A)-(C)-COOH,
- [0032] H<sub>2</sub>N-(B)-(C)-(A)-COOH,
- [0033] H<sub>2</sub>N-(C)-(B)-(A)-COOH, 또는
- [0034] H<sub>2</sub>N-(C)-(A)-(B)-COOH.
- [0035] 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 H<sub>2</sub>N-(A)-(B)-(C)-COOH의 도메인 순서를 갖는다. 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 H<sub>2</sub>N-(A)-(C)-(B)-COOH의 도메인 순서를 갖는다. 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 H<sub>2</sub>N-(B)-(A)-(C)-COOH의 도메인 순서를 갖는다. 일부 실시양태에서,

MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은  $H_2N-(B)-(C)-(A)-COOH$ 의 도메인 순서를 갖는다. 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은  $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ 의 도메인 순서를 갖는다. 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은  $H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH$ 의 도메인 순서를 갖는다.

[0036] 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 도메인 순서가  $H_2N-(A)-(B)-(C)-COOH$  또는  $H_2N-(C)-(B)-(A)-COOH$ 가 되도록 중간 도메인으로서 HSA 결합 도메인을 갖는다. 중간 도메인으로서 ALB 결합 도메인을 갖는 상기 실시양태에서, CD3 및 MSLN 결합 도메인에 이들 각각의 표적에 결합하기 위한 추가의 가요성을 제공하는 것으로 고려된다.

[0037] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 표 1에 기재된 서열(서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101) 및 이의 부분 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삼중 특이적 항원 결합 단백질은 표 1에 기재된 서열(서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101)에 대해 적어도 70% 내지 95% 이상의 상 동성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삼중 특이적 항원 결합 단백질은 표 1에 기재된 서열(서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101)에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 상동성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다.

[0038] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 세포 독성 T 세포를 동원함으로써 MSLN을 발현하는 세포의 특이적 표적화를 허용하도록 설계된다. 이는 유일한 항원에 대한 전장 항체를 사용하고 세포 독성 T 세포를 직접 동원할 수 없는 ADCC(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity: 항체 의존성 세포-매개 세포 독성)와 비교하여 효능을 개선시킨다. 대조적으로, 이들 세포 상에 특이적으로 발현된 CD3 분자를 관여시킴으로써, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 세포 독성 T 세포를 고도로 특이적인 방식으로 MSLN을 발현하는 세포와 가교 결합시켜, T 세포의 세포 독성 잠재력을 표적 세포로 향하게 할 수 있다. 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 TCR의 일부를 형성하는 표면-발현된 CD3 단백질과의 결합을 통해 세포 독성 T 세포를 관여시킨다. CD3 및 특정 세포의 표면에서 발현된 MSLN에 대한 몇몇 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 동시 결합은 T 세포 활성화를 유발하고 특정 MSLN 발현 세포의 후속적인 용해를 매개한다. 따라서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 강력하고 특이적이며 효율적인 표적 세포 사멸을 나타내는 것으로 생각된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 세포 독성 T 세포에 의한 표적 세포 사멸을 자극하여 병원성 세포(예를 들어, MSLN을 발현하는 종양 세포)를 제거한다. 이러한 일부 실시양태에서, 세포는 선택적으로 제거되어 독성 부작용의 가능성을 감소시킨다.

[0039] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 종래의 단클론 항체 및 다른 더 작은 이중 특이적 분자에 비해 추가의 치료적 이점을 제공한다. 일반적으로, 제조한 단백질 약제의 효과는 단백질 자체의 고유 약동학에 크게 좌우된다. 여기서 이러한 한 가지 이점은 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질이 HSA에 특이적인 도메인과 같은 반감기 연장 도메인을 갖기 때문에 약동학적 제거 반감기를 연장시킨다는 것이다. 이와 관련하여, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 일부 실시양태에서 약 2, 3, 약 5, 약 7, 약 10, 약 12, 또는 약 14일의 연장된 혈청 제거 반감기를 갖는다. 이것은 상대적으로 훨씬 더 짧은 제거 반감기를 갖는 BiTE 또는 DART 분자와 같은 다른 결합 단백질과 대조된다. 예를 들어, BiTE CD19xCD3 이중 특이적 scFv-scFv 융합 분자는 짧은 제거 반감기 때문에 연속 정맥 내 주입(i.v.) 약물 전달이 필요하다. MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 더 긴 고유 반감기는 이 문제를 해결하여 치료 가능성의 증가, 예를 들어 저용량 약학 제제, 감소된 주기적 투여 및/또는 신규 약학 조성물을 가능하게 한다.

[0040] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 또한 향상된 조직 침투 및 조직 분포를 위한 최적의 크기를 갖는다. 더 큰 크기는 표적 조직에서 단백질의 침투 또는 분포를 제한하거나 막는다. 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 조직 침투 및 분포를 향상시킬 수 있는 작은 크기를 가짐으로써 이를 피한다. 따라서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 일부 실시양태에서 약 50 kD 내지 약 80 kD, 약 50 kD 내지 약 75 kD, 약 50 kD 내지 약 70 kD, 또는 약 50 kD 내지 약 65 kD의 크기를 갖는다. 따라서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 크기는 약 150 kD인 IgG 항체 및 약 55 kD이긴 하지만 반감기가 연장되지 않아 신장을 통해 신속하게 제거되는 BiTE 및 DART 디아바디 분자에 비해 유리하다.

[0041] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 향상된 조직 침투 및 분포를 위한 최적의 크기를 갖는다. 이들 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 그의 표적에 대한 특이성을 유지하면서 가능한 한 작게 제작된다. 따라서, 이들 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 약 20 kD 내지 약 40 kD, 또는 약 25 kD 내지 약 35 kD에서 약 40 kD까지, 약 45 kD까지, 약 50 kD까지, 약 55 kD

까지, 약 60 kD까지, 약 65 kD까지의 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 약 50 kD, 49 kD, 48 kD, 47 kD, 46 kD, 45 kD, 44 kD, 43 kD, 42 kD, 41 kD, 40 kD, 약 39 kD, 약 38 kD, 약 37 kD, 약 36 kD, 약 35 kD, 약 34 kD, 약 33 kD, 약 32 kD, 약 31 kD, 약 30 kD, 약 29 kD, 약 28 kD, 약 27 kD, 약 26 kD, 약 25 kD, 약 24 kD, 약 23 kD, 약 22 kD, 약 21 kD, 또는 약 20 kD의 크기를 갖는다. 작은 크기에 대한 예시적인 접근법은 각 도메인에 대해 단일 도메인 항체(sdAb) 단편을 사용하는 것이다. 예를 들어, 특정 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질은 항-CD3 sdAb, 항-ALB sdAb 및 MSLN에 대한 sdAb를 갖는다. 이는 예시적인 MSLN 삼중 특이적 항원 결합 단백질의 크기를 60 kD 미만으로 감소시킨다. 따라서 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 도메인은 모두 단일 도메인 항체(sdAb) 단편이다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 ALB 및/또는 MSLN에 대한 소분자 실체(SME: small molecule entity) 결합인자를 포함한다. SME 결합인자는 평균 약 500 내지 2000 Da 크기의 소분자이며, 소르타제 결합 또는 접합과 같은 공지된 방법에 의해 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질에 부착된다. 이러한 경우, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 도메인 중 하나는 소르타제 인식 서열, 예를 들어 LPETG(서열 번호 97)이다. 소르타제 인식 서열을 가진 MSLN 삼중 특이적 항원 결합 단백질에 SME 결합인자를 부착시키기 위해, 단백질을 소르타제 및 SME 결합인자와 인큐베이션함으로써 소르타제가 SME 결합인자를 인식 서열에 부착시킨다. 공지된 SME 결합인자는 메소텔린에 결합하는 MIP-1072 및 MIP-1095를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질 중 MSLN에 결합하는 도메인은 MSLN에 결합하기 위한 노틴 펩티드를 포함한다. 노틴은 시스테인 매듭 스캐폴드를 갖는 이황화-안정화된 펩티드이고 평균 크기는 약 3.5 kD이다. 노틴은 MSLN과 같은 특정 종양 분자에 결합하기 위해 고려되어왔다. 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질 중 MSLN에 결합하는 도메인은 천연 MSLN 리간드를 포함한다.

[0042] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 다른 특징은 그들의 도메인의 가요성 결합을 갖는 단일-폴리펩티드 설계라는 것이다. 이는 단일 cDNA 분자에 의해 코딩되어 벡터에 쉽게 통합될 수 있기 때문에 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 용이한 생산 및 제조를 가능하게 한다. 또한, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 단량체 단일 폴리펩티드 생기기 때문에, 쇠가 쌍을 이루는 문제 또는 이량체화에 대한 요건이 없다. 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 Fc-감마 면역글로불린 도메인을 갖는 이중 특이적 단백질과 같은 보고된 다른 분자와 달리 응집 경향이 감소한 것으로 생각된다.

[0043] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질에서, 도메인은 내부 링커 L1 및 L2에 의해 연결되며, 여기서 L1은 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 제1 및 제2 도메인을 연결하고 L2는 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 제2 및 제3 도메인을 연결한다. 링커 L1 및 L2는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 링커 L1 및 L2는 길이 및 아미노산 조성이 동일하다. 다른 실시양태에서, L1 및 L2는 상이하다. 특정 실시양태에서, 내부 링커 L1 및/또는 L2는 "짧다". 즉 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 따라서, 특정 경우에, 내부 링커는 약 12개 이하의 아미노산 잔기로 이루어진다. 아미노산 잔기가 0개인 경우, 내부 링커는 펩티드 결합이다. 특정 실시양태에서, 내부 링커 L1 및/또는 L2는 "길다". 즉 15, 20 또는 25개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 이들 내부 링커는 약 3 내지 약 15, 예를 들어 8, 9 또는 10개의 연속된 아미노산 잔기로 이루어진다. 내부 링커 L1 및 L2의 아미노산 조성과 관련하여, 펩티드는 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질에 가요성을 부여하고, 결합 도메인을 방해하지 않을 뿐 아니라 프로테아제로부터의 절단에 내성을 가지는 특성을 갖는 것으로 선택된다. 예를 들어, 글리신 및 세린 잔기는 일반적으로 프로테아제 내성을 제공한다. MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질에서 도메인을 연결하기에 적합한 내부 링커의 예는 (GS)<sub>n</sub> (서열 번호 87), (GGS)<sub>n</sub> (서열 번호 88), (GGGS)<sub>n</sub> (서열 번호 89), (GGSG)<sub>n</sub> (서열 번호 90), (GGSGG)<sub>n</sub> (서열 번호 91), (GGGGS)<sub>n</sub> (서열 번호 92), (GGGGG)<sub>n</sub> (서열 번호 93), 또는 (GGG)<sub>n</sub> (서열 번호 94)(여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10임)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일 실시양태에서, 내부 링커 L1 및 L2는 (GGGGS)<sub>4</sub> (서열 번호 95) 또는 (GGGGS)<sub>3</sub> (서열 번호 96)이다.

[0044] **CD3 결합 도메인**

[0045] T 세포의 반응의 특이성은 TCR에 의한 항원(주요 조직 적합성 복합체, MHC(major histocompatibility complex)와 관련하여 표시됨)의 인식에 의해 매개된다. TCR의 일부로서, CD3은 세포 표면에 존재하는 CD3 $\gamma$ (감마) 쇠, CD3 $\delta$ (델타) 쇠, 및 2개의 CD3 $\epsilon$ (엡실론) 쇠를 포함하는 단백질 복합체이다. CD3은 TCR의  $\alpha$ (알파) 및  $\beta$ (베타) 쇠 뿐만 아니라 CD3 $\zeta$ (제타)와 함께 결합하여 완전한 TCR을 구성한다. 예를 들어 고정된 항-CD3 항체에 의한, T 세포에서 CD3의 클러스터링은 T 세포 수용체의 결합과 유사하지만 그의 클론-타입 특이성과는 무관한 T 세포 활성화를 초래한다.



- [0046] 일 측면에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 CD3에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 일 측면에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 CD3  $\gamma$ 에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 CD3  $\delta$ 에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 CD3  $\epsilon$ 에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다.
- [0047] 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 TCR에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 특정 경우에, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 TCR의  $\alpha$ 쇄에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 특정 경우에, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 TCR의  $\beta$ 쇄에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다.
- [0048] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 CD3 결합 도메인은 인간 CD3과 강력한 CD3 결합 친화도를 나타낼 뿐만 아니라 각각의 시노물구스 원숭이 CD3 단백질과의 우수한 교차 반응성을 나타낸다. 일부 경우에, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 CD3 결합 도메인은 시노물구스 원숭이로부터의 CD3과 교차 반응성이다. 특정 경우에, CD3에 대한 인간: 시노물구스  $K_D$  비는 5 내지 0.2이다.
- [0049] 일부 실시양태에서, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 CD3 결합 도메인은 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체로부터의 도메인을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 CD3에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다. 일부 경우에, CD3 결합 도메인은 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질이 궁극적으로 사용될 동일한 종으로부터 유래하는 것이 유리하다. 예를 들어, 인간에서 사용하기 위해서는, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 CD3 결합 도메인은 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인으로부터의 인간 또는 인간화된 잔기를 포함하는 것이 유리할 수 있다.
- [0050] 따라서, 일 측면에서, 항원-결합 도메인은 인간화 또는 인간 항체 또는 항체 단편, 또는 쥐(murine) 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일 실시양태에서, 인간화 또는 인간 항-CD3 결합 도메인은 본원에 기재된 인간화 또는 인간 항-CD3 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어, 모두 3개)의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LC CDR1), 경쇄 상보성 결정 영역 2(LC CDR2), 및 경쇄 상보성 결정 영역 3(LC CDR3), 및/또는 본원에 기재된 인간화 또는 인간 항-CD3 결합 도메인의 하나 이상(예를 들어, 모두 3개)의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HC CDR1), 중쇄 상보성 결정 영역 2(HC CDR2), 및 중쇄 상보성 결정 영역 3(HC CDR3), 예를 들어 하나 이상, 예를 들어 모두 3개의 LC CDR 및 하나 이상, 예를 들어 모두 3개의 HC CDR을 포함한다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 인간화 또는 인간 항-CD3 결합 도메인은 CD3에 특이적인 인간화 또는 인간 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 CD3에 특이적인 경쇄 가변 영역은 인간 경쇄 프레임워크 영역에 인간 또는 비인간 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 경우에, 경쇄 프레임워크 영역은  $\lambda$ (람다) 경쇄 프레임워크이다. 다른 경우에, 경쇄 프레임워크 영역은  $\kappa$ (카파) 경쇄 프레임워크이다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 인간화 또는 인간 항-CD3 결합 도메인은 CD3에 특이적인 인간화 또는 인간 중쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 CD3에 특이적인 중쇄 가변 영역은 인간 중쇄 프레임워크 영역에 인간 또는 비인간 중쇄 CDR을 포함한다.
- [0053] 특정 경우에, 중쇄 및/또는 경쇄의 상보성 결정 영역은 예를 들어, 무로모넵-CD3(OKT3), 오텔릭시주맵(TRX4), 테플리주맵(MGA031), 비실리주맵(Nuvion), SP34, TR-66 또는 X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2, F101.01, UCHT-1 및 WT-31과 같은 공지된 항-CD3 항체로부터 유래한다.
- [0054] 일 실시양태에서, 항-CD3 결합 도메인은 본원에 제공된 아미노산 서열의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단쇄 가변 단편(scFv)이다. 본원에 사용되는 "단쇄 가변 단편" 또는 "scFv"는 경쇄의 가변 영역을 포함하는 항체 단편 및 중쇄의 가변 영역을 포함하는 적어도 하나의 항체 단편으로서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 짧은 가요성 폴리펩티드 링커를 통해 연속되게 연결되고, 단일 폴리펩티드 채로서 발현될 수 있고, scFv는 이것이 유래한 온전한 항체의 특이성을 보유하는 것을 지칭한다. 일 실시양태에서, 항-CD3 결합 도메인은 본원에 제공된 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형(예를 들어, 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 본원에 제공된 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 본원에 제공된 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1, 2 또는 3개의 변형

(예를 들어, 치환)을 갖지만 30, 20 또는 10개 이하의 변형(예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 본원에 제공된 아미노산 서열과 95 내지 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시양태에서, 인간화 또는 인간 항-CD3 결합 도메인은 scFv이고, 본원에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 scFv 링커를 통해 본원에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어, 다음 방향 중 임의의 방향일 수 있다: 경쇄 가변 영역-scFv 링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-scFv 링커-경쇄 가변 영역.

[0055] 일부 경우에, CD3에 결합하는 scFv는 공지된 방법에 따라 제조된다. 예를 들어, scFv 분자는 가요성 폴리펩티드 링커를 사용하여 VH와 VL 영역을 함께 연결함으로써 생성될 수 있다. scFv 분자는 길이 및/또는 아미노산 조성이 최적화된 scFv 링커(예를 들어, Ser-Gly 링커)를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, scFv 링커의 길이는 VH 또는 VL 도메인이 다른 가변 도메인과 분자 간에 결합하여 CD3 결합 부위를 형성할 수 있는 길이이다. 특정 실시양태에서, 이러한 scFv 링커는 "짧다". 즉 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 따라서, 특정 경우에, scFv 링커는 약 12개 이하의 아미노산 잔기로 이루어진다. 아미노산 잔기가 0개인 경우, scFv 링커는 펩티드 결합이다. 일부 실시양태에서, 이러한 scFv 링커는 약 3 내지 약 15, 예를 들어 8, 9 또는 10개의 연속된 아미노산 잔기로 이루어진다. scFv 링커의 아미노산 조성과 관련하여, 가요성을 부여하고, 가변 도메인을 방해하지 않을 뿐만 아니라 2개의 가변 도메인을 함께 결합시키는 쇠간 폴딩을 허용하여 기능적인 CD3 결합 부위를 형성하는 펩티드가 선택된다. 예를 들어, 글리신 및 세린 잔기를 포함하는 scFv 링커는 일반적으로 프로테아제 내성을 제공한다. 일부 실시양태에서, scFv의 링커는 글리신 및 세린 잔기를 포함한다. scFv 링커의 아미노산 서열은 예를 들어 scFv의 CD3 결합 및 생산 수율을 향상시키기 위해 파지 디스플레이 방법에 의해 최적화될 수 있다. scFv에서 가변 경쇄 도메인과 가변 중쇄 도메인을 연결하기에 적합한 펩티드 scFv 링커의 예는 (GS)<sub>n</sub> (서열 번호 87), (GGS)<sub>n</sub> (서열 번호 88), (GGGS)<sub>n</sub> (서열 번호 89), (GGSG)<sub>n</sub> (서열 번호 90), (GGSGG)<sub>n</sub> (서열 번호 91), (GGGGS)<sub>n</sub> (서열 번호 92), (GGGGG)<sub>n</sub> (서열 번호 93), 또는 (GGG)<sub>n</sub> (서열 번호 94)(여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10임)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일 실시양태에서, scFv 링커는 (GGGGS)<sub>4</sub> (서열 번호 95) 또는 (GGGGS)<sub>3</sub> (서열 번호 96)일 수 있다. 링커 길이의 변화는 활성을 유지하거나 향상시켜서 활성 연구에서 우수한 효능을 제공할 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 CD3 결합 도메인은 1000 nM 이하, 500 nM 이하, 200 nM 이하, 100 nM 이하, 80 nM 이하, 50 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 5 nM 이하, 1 nM 이하, 또는 0.5 nM 이하의 K<sub>D</sub>로 CD3 발현 세포 상의 CD3에 대한 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 CD3 결합 도메인은 1000 nM 이하, 500 nM 이하, 200 nM 이하, 100 nM 이하, 80 nM 이하, 50 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 5 nM 이하, 1 nM 이하, 또는 0.5 nM 이하의 K<sub>D</sub>로 CD3 ε, γ, 또한 δ에 대한 친화도를 갖는다. 추가의 실시양태에서, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 CD3 결합 도메인은 CD3에 대해 낮은 친화도, 즉 약 100 nM 이상을 갖는다.

[0057] CD3에 결합하는 친화도는 예를 들어, 분석 플레이트 상에 코팅된; 미생물 세포 표면에 표시된; 용액 내; 등등의 CD3에 결합하는 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질 자체 또는 그의 CD3 결합 도메인의 능력에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질 자체 또는 CD3 결합 도메인의 CD3에 대한 결합 활성은 리간드(예를 들어, CD3) 또는 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질 자체 또는 그의 CD3 결합 도메인을 비드, 기질, 세포 등에 고정시킴으로써 분석될 수 있다. 작용제는 적절한 완충액에 첨가될 수 있고 결합 파트너는 주어진 온도에서 일정 시간 동안 인큐베이션된다. 결합되지 않은 물질을 제거하기 위해 세척한 후, 결합된 단백질은 예를 들어 SDS, pH가 높은 완충액 등으로 방출될 수 있고, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명(SPR: Surface Plasmon Resonance)에 의해 분석될 수 있다.

#### [0058] 반감기 연장 도메인

[0059] 본원에서 항원-결합 도메인의 반감기를 연장시키는 도메인이 고려된다. 이러한 도메인은 알부민 결합 도메인, Fc 도메인, 소분자, 및 당 업계에 공지된 다른 반감기 연장 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는 것으로 고려된다.

[0060] 인간 알부민(ALB)(분자량 ~ 67 kDa)은 혈장에서 가장 풍부한 단백질이며, 약 50 mg/ml(600 μM)로 존재하며, 인간에서 약 20일의 반감기를 갖는다. ALB는 혈장 pH를 유지하는 역할을 하고, 콜로이드 혈압에 기여하며, 많은 대사 산물 및 지방산의 운반체로서 기능을 하며, 혈장에서 주요 약물 수송 단백질로서 작용한다.

[0061] 알부민과의 비공유 결합은 수명이 짧은 단백질의 제거 반감기를 연장시킨다. 예를 들어, 알부민 결합 도메인의

Fab 단편과의 재조합 융합은 Fab 단편 단독의 투여와 비교하여 마우스 및 토끼에 각각 정맥 내 투여될 때 25배 및 58배의 생체 내 청소율 및 26배 및 37배의 반감기 연장을 초래하였다. 다른 예에서, 인슐린이 지방산으로 아실화되어 알부민과의 결합을 촉진할 경우, 토끼 또는 돼지에 피하 주사될 때 연장된 효과가 관찰되었다. 동시에, 이들 연구는 알부민 결합과 연장된 작용 사이의 연관성을 입증해준다.

[0062] 일 측면에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 반감기 연장 도메인, 예를 들어 ALB에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 ALB 결합 도메인은 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체로부터의 도메인을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 ALB에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다. 일부 실시양태에서, ALB 결합 도메인은 HSA에 특이적인 단쇄 가변 단편(scFv), 단일 도메인 항체, 예를 들어 중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL) 및 낙타과 유래 단일 도메인 항체의 가변 도메인(VHH), 펩티드, 리간드 또는 소분자 실체이다. 특정 실시양태에서, ALB 결합 도메인은 단일 도메인 항체이다. 다른 실시양태에서, HSA 결합 도메인은 펩티드이다. 추가의 실시양태에서, HSA 결합 도메인은 소분자이다. 일부 실시양태에서, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 HSA 결합 도메인은 상당히 작고 25 kD 이하, 20 kD 이하, 15 kD 이하, 또는 10 kD 이하인 것으로 고려된다. 특정한 경우에, ALB 결합 도메인은 그것이 펩티드 또는 소분자 실체인 경우 5 kD 이하이다.

[0063] MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 반감기 연장 도메인은 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질 자체의 변경된 약력학 및 약동학을 제공한다. 상기와 같이, 반감기 연장 도메인은 제거 반감기를 연장시킨다. 반감기 연장 도메인은 또한 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 조직 분포, 침투, 및 확산의 변경을 포함한 약력학적 특성을 변경시킨다. 일부 실시양태에서, 반감기 연장 도메인은 반감기 연장 도메인이 없는 단백질과 비교하여 개선된 조직(종양 포함) 표적화, 조직 분포, 조직 침투, 조직 내 확산, 및 향상된 효능을 제공한다. 일 실시양태에서, 치료 방법은 감소한 양의 삼중 특이적 항원-결합 단백질을 효과적이고 효율적으로 이용하여, 비-종양 세포의 세포 독성의 감소와 같은 부작용의 감소를 초래한다.

[0064] 또한, 반감기 연장 도메인의 결합 친화도는 특정 삼중 특이적 항원-결합 단백질에서 특정 제거 반감기를 목표로 하도록 선택될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 반감기 연장 도메인은 높은 결합 친화도를 갖는다. 다른 실시양태에서, 반감기 연장 도메인은 중간 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 반감기 연장 도메인은 낮은 또는 한계 결합 친화도를 갖는다. 예시적인 결합 친화도는 10 nM 이하(높음), 10 nM 내지 100 nM(중간) 및 100 nM 초과(낮음)의 KD 농도를 포함한다. 상기와 같이, ALB에 대한 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명(SPR)과 같은 공지된 방법에 의해 결정된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ALB 결합 도메인은 단일 도메인 항체를 포함한다.

#### [0066] 메소텔린(MSLN) 결합 도메인

[0067] 메소텔린은 복막, 흉막 및 심낭 체강의 중피 내벽 세포의 표면에 존재하는 당 단백질이다. 메소텔린 유전자(MSLN)는 세포 표면에 존재하는 글리코실-포스파티딜 이노시톨-고정 당 단백질인 메소텔린이라 불리는 40kD 단백질로 프로세싱되는 71kD 전구 단백질을 코딩한다(Chang, et al, Proc Natl Acad Sci USA (1996) 93:136-40). 메소텔린 cDNA는 HPC-Y5 세포주로부터 제조된 라이브러리로부터 클로닝되었다(Kojima et al. (1995) J. Biol. Chem. 270:21984-21990). cDNA는 또한 중피종을 인식하는 단클론 항체 K1을 사용하여 클로닝되었다(Chang and Pastan (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:136-40). 메소텔린은 정상 인간 조직에서의 발현이 흉막, 심낭 및 복막과 같은 체강을 감싸는 중피 세포에 제한되는 분화 항원이다. 메소텔린은 또한 중피종, 췌장 선암종, 난소암, 위 및 폐 선암종을 비롯한 여러 가지 다른 인간 암에서 고도로 발현된다(Hassan, et al., Eur J Cancer (2008) 44:46-53) (Ordóñez, Am J Surg Pathol (2003) 27:1418-28; Ho, et al., Clin Cancer Res (2007) 13:1571-5). 메소텔린은 양성 췌장 조직에서는 드물고 약한 발현을 보이면서 대부분의 원발성 췌장 선암종에서는 과발현된다(Argani P, et al. Clin Cancer Res. 2001; 7(12):3862-3868). 상피 악성 흉막 중피종(MPM: malignant pleural mesothelioma)은 보편적으로 메소텔린을 발현하는 반면 육종양 MPM은 메소텔린을 발현하지 않을 가능성이 높다. 대부분의 장액성 상피 난소 암종, 및 관련된 원발성 복막 암종은 메소텔린을 발현한다.

[0068] 일부 메소텔린 양성 암 환자의 혈액에서 미량의 메소텔린이 검출될 수 있기 때문에 메소텔린은 또한 특정 유형의 암의 진단 및 예후에 대한 마커로 사용될 수 있다(Cristaudo et al., Clin. Cancer Res. 13:5076-5081, 2007). 메소텔린은 카르복실 말단에서의 결실을 통해 또는 막 결합 형태로부터의 단백질 분해 절단에 의해 혈청으로 방출될 수 있는 것으로 보고되었다(Hassan et al., Clin. Cancer Res. 10:3937-3942, 2004). 석면에 노출된 근로자들 사이에서 악성 중피종이 발생하기 몇 년 전에 가용성 형태의 메소텔린의 증가를 발견할 수 있었다(Creaney and Robinson, Hematol. Oncol. Clin. North Am. 19:1025-1040, 2005). 또한, 난소암, 췌장암, 및

폐암 환자는 혈청에서 가용성 메소텔린이 상승하였다(Cristaudo et al., Clin. Cancer Res. 13:5076-5081, 2007; Hassan et al., Clin. Cancer Res. 12:447-453, 2006; Croso et al., Cancer Detect. Prev. 30:180-187, 2006). 따라서, 메소텔린은 질환 예방 또는 치료 방법을 위한 적절한 표적이며, 메소텔린에 특이적인 효과적인 항체가 필요하다.

[0069] 세포 표면 성숙 메소텔린은 3개의 별개의 도메인, 즉 영역 I(잔기 296 내지 390을 포함함), II(잔기 391 내지 486을 포함함), 및 III(잔기 487 내지 598을 포함함)를 포함하는 것으로 나타났다(Tang et al., A human single-domain antibody elicits potent antitumor activity by targeting an epitope in mesothelin close to the cancer cell surface, Mol. Can. Therapeutics, 12(4): 416-426, 2013). 치료적 중재를 위해 메소텔린에 대해 생성된 첫 번째 항체는 메소텔린과 CA-125 사이의 상호 작용을 방해하도록 설계되었다. 파지 디스플레이는 Fv SS를 확인하였으며, 이는 친화도 최적화되었고, 메소텔린을 표적화하는 재조합 면역 독소, SSIP를 생성하는데 사용되었다. SS1을 또한 사용하는 MORAb-009 항체 아마투시맙은 영역 I 내에 메소텔린의 아미노 말단 64 개 아미노산에서 비전형 에피토프를 인식한다. SS1 Fv는 또한 키메라 항원 수용체-조작된 T 세포를 생성하는데 사용되었다. 최근에, 메소텔린 단백질의 다른 영역을 인식하는 새로운 항-메소텔린 항체가 보고되었다.

[0070] 난소암, 췌장암, 중피종, 폐암, 위암, 및 삼중 음성 유방암과 같은 메소텔린의 과다 발현과 관련된 고형 종양 질환의 치료를 위해 이용 가능한 추가의 옵션이 여전히 필요하다. 본 발명은 특정 실시양태에서, 종양 표적 세포의 표면 상 MSLN에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 함유하는 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 제공한다.

[0071] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 설계는 MSLN에 대한 결합 도메인이 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체로부터의 도메인을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 결합 도메인일 수 있다는 점에서 MSLN에 대한 결합 도메인의 가요성을 허용한다. 일부 실시양태에서, MSLN에 대한 결합 도메인은 단쇄 가변 단편(scFv), 단일 도메인 항체, 예를 들어 중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL) 및 낙타과 유래 단일 도메인 항체의 가변 도메인(VHH)이다. 다른 실시양태에서, MSLN에 대한 결합 도메인은 비-Ig 결합 도메인, 즉 항체 모방체, 예를 들어, 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPIn, 피노머, 쿠니츠 도메인 펩티드, 및 모노바디이다. 추가의 실시양태에서, MSLN에 대한 결합 도메인은 MSLN에 결합하거나 이와 결합하는 리간드 또는 펩티드이다. 추가의 실시양태에서, MSLN에 대한 결합 도메인은 노틴이다. 또 다른 실시양태에서, MSLN에 대한 결합 도메인은 소분자 실체이다.

[0072] 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 서열 번호 57의 서열을 포함하는 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 서열 번호 57과 비교하여 절두된 서열을 포함하는 단백질에 결합한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 MSLN 결합 도메인은 전장의 메소텔린을 인식한다. 특정 경우에, 본원에 개시된 MSLN 결합 도메인은 메소텔린의 영역 I(서열 번호 57의 아미노산 잔기 296 내지 390을 포함함), 영역 II(서열 번호 57의 아미노산 잔기 391 내지 486을 포함함), 또는 영역 III(서열 번호 57의 아미노산 잔기 487 내지 598을 포함함) 내 에피토프를 인식한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인은 메소텔린의 영역 I, II 또는 III 외부에 위치한 에피토프를 인식하고 이에 결합할 수 있는 것으로 고려된다. 또 다른 실시양태에서, MORAb-009 항체와 상이한 에피토프를 인식하고 이에 결합하는 MSLN 결합 도메인이 개시된다.

[0074] 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 항-MSLN 항체 또는 항체 변이체이다. 본원에 사용되는 용어 "항체 변이체"는 본원에 기재된 항체의 변이체 및 유도체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-MSLN 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-MSLN 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것으로 고려된다. 아미노산 변이체를 제조하는 예시적인 방법은 항체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 적절한 변형의 도입, 또는 펩티드 합성을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 변형은 예를 들어 항체의 아미노산 서열 내에 잔기의 결실, 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다.

[0075] 최종 구조물이 원하는 특성, 예를 들어 항원-결합을 갖는다면, 최종 구조물에 도달하도록 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합이 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이 유발을 위한 관심 부위는 CDR 및 프레임워크 영역을 포함한다. 이러한 치환의 예는 하기에 기술된다. 아미노산 치환은 관심 항체에 도입될 수 있고, 생성물은 원하는 활성, 예를 들어 유지/개선된 항원 결합, 감소한 면역원성, 또는 개선된 T-세포 매개 세포 독성(TDCC)에 대해 스크리닝될 수 있다. 항체 변이체를 제조하기 위해 보존적 및 비보존적 아미노산 치환 둘 모두가 고려된다.



- [0076] 변이 항-MSLN 항체를 생성하기 위한 치환의 다른 예에서, 모 항체의 하나 이상의 초가변 영역 잔기가 치환된다. 일반적으로, 그 후 변이체는 모 항체와 비교하여 원하는 특성의 개선, 예를 들어 친화도 증가, 친화도 감소, 면역원성 감소, 결합의 pH 의존성 증가에 기초하여 선택된다.
- [0077] 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 MSLN 결합 도메인은 메소텔린에 특이적인 단일 도메인 항체, 예를 들어 중쇄 가변 도메인(VH), 라마 유래 sdAb의 가변 도메인(VHH), 펩티드, 리간드 또는 소분자 실체이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 메소텔린 결합 도메인은 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체로부터의 도메인을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 메소텔린에 결합하는 임의의 도메인이다. 특정 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 단일 도메인 항체이다. 다른 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 펩티드이다. 추가의 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 소분자이다.
- [0078] 일반적으로, 본원에서 가장 넓은 의미로 사용되는 단일 도메인 항체라는 용어는 특정 생물학적 공급원 또는 특정 제조 방법에 제한되지 않음에 유의해야 한다. 단일 도메인 항체는 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 항체이다. 예는 중쇄 항체, 경쇄가 본래 결합된 항체, 통상적인 4쇄 항체로부터 유래한 단일 도메인 항체, 조각된 항체 및 항체로부터 유래한 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 단일 도메인 항체는 당 업계의 임의의 것, 또는 미래의 임의의 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 염소, 토끼, 소를 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 임의의 종으로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 발명의 단일 도메인 항체는 다음에 의해서 수득된다: (1) 자연 발생 중쇄 항체의 VHH 도메인을 단리함으로써; (2) 자연 발생 VHH 도메인을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 발현에 의해; (3) 자연 발생 VHH 도메인의 "인간화" 또는 이러한 인간화된 VHH 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (4) 임의의 동물 종, 특히 인간과 같은 포유동물 종으로부터의 자연 발생 VH 도메인의 "낙타화"에 의해, 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (5) "도메인 항체" 또는 "Dab"의 "낙타화", 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (6) 단백질, 폴리펩티드 또는 다른 아미노산 서열을 제조하기 위한 합성 또는 반합성 기술을 사용함으로써; (7) 당해 분야에 공지된 핵산 합성 기술을 사용하여 단일 도메인 항체를 코딩하는 핵산을 제조한 다음, 이렇게 수득한 핵산의 발현에 의해; 및/또는 (8) 전술한 것 중 하나 이상의 임의의 조합에 의해.
- [0079] 일 실시양태에서, 단일 도메인 항체는 MSLN에 대한 자연 발생 중쇄 항체의 VHH 도메인에 상응한다. 본원에 추가로 기재되는 바와 같이, 이러한 VHH 서열은 일반적으로 라마 종을 MSLN으로 적절하게 면역화함으로써(즉, MSLN에 대한 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 발생시키기 위해), 상기 라마의 적합한 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 B 세포 샘플)을 수득함으로써, 그리고 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 기술을 사용하여 상기 샘플로부터 출발하여 MSLN에 대한 VHH 서열을 생성함으로써 생성되거나 수득할 수 있다.
- [0080] 다른 실시양태에서, MSLN에 대한 이러한 자연 발생 VHH 도메인은 낙타와 VHH 서열의 나이브(naïve) 라이브러리로부터, 예를 들어 MSLN 또는 그의 적어도 일부, 단편, 항원 결정기 또는 에피토프를 사용하여 당해 분야에 공지된 하나 이상의 스크리닝 기술을 사용하여 상기 라이브러리를 스크리닝함으로써, 수득된다. 이러한 라이브러리 및 기술은 예를 들어 WO 99/37681, WO 01/90190, WO 03/025020 및 WO 03/035694에 기재되어 있다. 대안적으로, 예를 들어 WO 00/43507에 기재된 바와 같이 무작위 돌연변이 유발 및/또는 CDR 서플링과 같은 기술에 의해 나이브 VHH 라이브러리로부터 수득한 VHH 라이브러리와 같은 나이브 VHH 라이브러리로부터 유래한 개선된 합성 또는 반합성 라이브러리가 사용된다.
- [0081] 추가의 실시양태에서, MSLN에 대한 VHH 서열을 수득하기 위한 또 다른 기술은 중쇄 항체를 발현할 수 있는(즉, MSLN에 대한 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 유도하도록) 형질전환 포유동물을 적절히 면역화하는 단계, 상기 형질전환 포유동물로부터의 적합한 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 B 세포의 샘플)을 수득한 후, 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 기술을 사용하여 상기 샘플로부터 출발하여, MSLN에 대한 VHH 서열을 생성하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 이러한 목적으로, WO 02/085945 및 WO 04/049794에 기재된 중쇄 항체 발현 래트 또는 마우스 및 추가 방법 및 기술이 사용될 수 있다.
- [0082] 일부 실시양태에서, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 항-MSLN 단일 도메인 항체는 자연 발생 VHH 도메인의 아미노산 서열에 상응하지만 "인간화된", 즉 상기 자연 발생 VHH 서열의 아미노산 서열(및 특히 프레임워크 서열)에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 인간으로부터의 통상적인 4쇄 항체의 VH 도메인 내 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기(예를 들어, 상기 지시된 바와 같이)로 대체함으로써 인간화된, 아미노산 서열을 갖는 단일 도메인 항체를 포함한다. 이는 예를 들어, 본원에서 추가의 설명에 기초하여, 당업자에게 명백한 당해 분야에 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 또한, 본 발명의 이러한 인간화된 항-MSLN 단일 도메인

항체는 그 자체로 공지된 임의의 적합한 방식으로(즉, 상기 (1) 내지 (8)에 지시된 바와 같이) 수득되고 따라서 출발 물질로서 자연 발생 VHH 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수득한 폴리펩티드에 엄격하게 제한되는 것은 아니며 유의해야 한다. 일부 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 단일 도메인 항-MSLN 항체는 자연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열에 상응하지만 "낙타화된", 즉 통상적인 4쇄 항체의 자연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열 내 하나 이상의 아미노산 잔기를 경쇄 항체의 VHH 도메인에서 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기로 대체함으로써 낙타화된, 아미노산 서열을 갖는 단일 도메인 항체를 포함한다. 이러한 "낙타화" 전환은 바람직하게 VH-VL 계면, 및/또는 소위 낙타과 대표 특징 잔기를 형성하고/거나 그에 존재하는 아미노산 위치에 삽입된다(예를 들어, WO 94/04678 및 문헌[Davies and Riechmann (1994 and 1996)] 참조). 바람직하게는, 낙타화된 단일 도메인을 생성 또는 설계하기 위한 출발 물질 또는 출발점으로서 사용되는 VH 서열은 바람직하게는 포유동물로부터의 VH 서열, 더 바람직하게는 VH3 서열과 같은 인간의 VH 서열이다. 그러나 특정 실시양태에서, 본 발명의 이러한 낙타화된 항-MSLN 단일 도메인 항체는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방식으로(즉, 상기 (1) 내지 (8)에 나타낸 바와 같이) 수득되고 따라서 출발 물질로서 자연 발생 VH 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수득한 폴리펩티드에 엄격히 제한되는 것은 아니며 유의해야 한다. 예를 들어, 본원에 추가로 기술된 바와 같이, "인간화" 및 "낙타화"는 자연 발생 VHH 도메인 또는 VH 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 각각 제공한 다음, 새로운 뉴클레오티드 서열이 "인간화된" 또는 "낙타화된" 단일 도메인 항체를 각각 코딩하는 방식으로 상기 뉴클레오티드 서열 내 하나 이상의 코돈을 변화시킴으로써 수행된다. 이어서, 이 핵산은 본 발명의 원하는 항-MSLN 단일 도메인 항체를 제공하도록 발현될 수 있다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 자연 발생 VHH 도메인 또는 VH 도메인의 아미노산 서열에 각각 기초하여, 본 발명의 목적하는 인간화 또는 낙타화된 항-MSLN 단일 도메인 항체의 아미노산 서열이 각각 설계된 후 펩티드 합성을 위해 공지된 기술을 사용하여 *데 노보(de novo)* 합성된다. 일부 실시양태에서, 자연 발생 VHH 도메인 또는 VH 도메인의 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열에 각각 기초하여, 본 발명의 목적하는 인간화 또는 낙타화된 항-MSLN 단일 도메인 항체를 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 각각 설계된 후 핵산 합성을 위해 공지된 기술을 사용하여 *데 노보* 합성되고, 그 후 이렇게 수득한 핵산은 본 발명의 목적하는 항-MSLN 단일 도메인 항체를 제공하기 위해 공지된 발현 기술을 사용하여 발현된다.

[0083] 자연 발생 VH 서열 또는 VHH 서열로부터 출발하여 본 발명의 항-MSLN 단일 도메인 항체 및/또는 이를 코딩하는 핵산을 수득하기 위한 다른 적합한 방법 및 기술은 예를 들어 본 발명의 항-MSLN 단일 도메인 항체 또는 이를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 핵산을 제공하기 위해서 적합한 방식으로 하나 이상의 자연 발생 VH 서열의 하나 이상의 부분(예를 들어, 하나 이상의 프레임워크(FR) 서열 및/또는 상보성 결정 영역(CDR) 서열), 하나 이상의 자연 발생 VHH 서열의 하나 이상의 부분(예를 들어, 하나 이상의 FR 서열 또는 CDR 서열), 및/또는 하나 이상의 합성 또는 반합성 서열을 조합하는 단계를 포함한다.

[0084] 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 중쇄 가변 상보성 결정 영역 CDR1, 중쇄 가변 CDR2, 중쇄 가변 CDR3, 경쇄 가변 CDR1, 경쇄 가변 CDR2, 및 경쇄 가변 CDR3을 포함하는 항-MSLN 특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 단클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 항원 결합 단편으로부터의 도메인, 예를 들어 단일 도메인 항체(sdAb), Fab, Fab', F(ab)2, 및 Fv 단편, 하나 이상의 CDR로 구성된 단편, 단쇄 항체(예를 들어, 단쇄 Fv 단편(scFv)), 이항화 안정화(dsFv) Fv 단편, 이중 접합체 항체(예를 들어, 이중 특이적 항체), pFv 단편, 중쇄 단량체 또는 이량체, 경쇄 단량체 또는 이량체, 및 하나의 중쇄와 하나의 경쇄로 이루어진 이량체를 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는, MSLN에 결합하는 임의의 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-MSLN 단일 도메인 항체는 중쇄 가변 상보성 결정 영역(CDR), CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.

[0085] 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 하기 식으로 표시되는 바와 같이, 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 중단된 4개의 프레임워크 영역/서열(f1-f4)로 구성된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이다: f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4, 여기서 r1, r2, 및 r3은 각각 상보성 결정 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3이고, f1, f2, f3, 및 f4는 프레임워크 잔기이다. 본 발명의 MSLN 결합 단백질의 프레임워크 잔기는 예를 들어 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 또는 94개의 아미노산 잔기를 포함하고, 상보성 결정 영역은 예를 들어 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 또는 36개의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 서열 번호 1 내지 40, 및 102 내지 105로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질의 프레임워크 영역 1은 서열 번호 223 내지 261 중 어느 하나에서와 같은 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질의 프레임워크 영역 2는 서열 번호 262 내지 300 중 어느 하나에서와 같은 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질의 프레임워크 영역 3은 서열 번호 301 내지 339 중 어느 하나에서와

같은 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질의 프레임워크 영역 4는 서열 번호 340 내지 378 중 어느 하나에서와 같은 서열을 포함한다.

- [0086] 일부 실시양태에서, CDR1은 서열 번호 51에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 51에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR2는 서열 번호 52에 제시된 서열 또는 서열 번호 52에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR3은 서열 번호 53에 제시된 서열 또는 서열 번호 53에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다.
- [0087] 일부 실시양태에서, CDR1은 서열 번호 54에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 54에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR2는 서열 번호 55에 제시된 서열 또는 서열 번호 55에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR3은 서열 번호 56에 제시된 서열 또는 서열 번호 56에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다.
- [0088] 일부 실시양태에서, CDR1은 서열 번호 106 내지 144 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 106 내지 144 중 어느 하나에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR2는 서열 번호 145 내지 183 중 어느 하나에 제시된 서열 또는 서열 번호 145 내지 183 중 어느 하나에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, CDR3은 서열 번호 184 내지 222 중 어느 하나에 제시된 서열 또는 서열 번호 184 내지 222 중 어느 하나에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 변이체를 포함한다.
- [0089] 특정 예에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인은 하나 이상의 보존된 영역을 포함한다. 보존된 영역은 서열 번호 41 내지 49에 제시된 서열, 또는 상기 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 변이체를 포함한다. 예시적인 실시양태는 서열 번호 41 내지 44로부터 선택된 하나 이상의 보존된 영역, 또는 상기 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 변이체를 포함하는 MSLN 결합 단백질을 포함한다. 일부 경우에, MSLN 결합 도메인은 (i) 서열 번호 41에 상응하는 아미노산의 스트레치, (ii) 서열 번호 42에 상응하는 아미노산의 스트레치, (iii) 서열 번호 43에 상응하는 아미노산의 스트레치, 및 (iv) 서열 번호 44에 상응하는 아미노산의 스트레치를 포함한다.
- [0090] 추가의 예시적인 실시양태는 서열 번호 45 내지 50으로부터 선택된 하나 이상의 보존된 영역, 또는 상기 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 변이체를 포함하는 MSLN 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우에, MSLN 결합 도메인은 (i) 서열 번호 45에 상응하는 아미노산의 스트레치, (ii) 서열 번호 46에 상응하는 아미노산의 스트레치, (iii) 서열 번호 47에 상응하는 아미노산의 스트레치, (iv) 서열 번호 48에 상응하는 아미노산의 스트레치, (v) 서열 번호 49에 상응하는 아미노산의 스트레치, 및 (vi) 서열 번호 50에 상응하는 아미노산의 스트레치를 포함한다.
- [0091] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인은 서열 번호 1 내지 29로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일하다.
- [0092] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인은 서열 번호 30 내지 40 및 102 내지 105로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일하다.
- [0093] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인의 상보성 결정 영역은 서열 번호 51, 서열 번호 54, 또는 서열 번호 106 내지 144 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일하다.
- [0094] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인의 상보성 결정 영역은 서열 번호 52, 서열 번호 55, 또는 서열 번호 145 내지 183 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일하다.



[0095] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인의 상보성 결정 영역은 서열 번호 53, 서열 번호 56, 또는 서열 번호 184 내지 222 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일하다.

[illegible]

[0097] 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 31의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 32의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 33의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 34의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 35의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 36의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 37의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 38의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은

서열 번호 39의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 40의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 102의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 103의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 104의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 MSLN 결합 단백질은 서열 번호 105의 서열을 포함하는 인간화 단일 도메인 항체이다.

[0098] 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 인간 및 시노물구스 메소텔린과 교차 반응성이다. 일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 인간 메소텔린에 특이적이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 MSLN 결합 도메인은 인간 Kd(hKd)로 인간 메소텔린에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 MSLN 결합 도메인은 시노 Kd(cKd)로 시노물구스 메소텔린에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 MSLN 결합 도메인은 시노물구스 메소텔린 및 인간 메소텔린 둘 다에 각각 시노 Kd(cKd) 및 인간 Kd(hKd)로 결합한다. 일부 실시양태에서, MSLN 결합 단백질은 유사한 결합 친화도(즉, hKd 및 cKd 값이  $\pm 10\%$  넘게 차이가 나지 않음)로 인간 및 시노물구스 메소텔린에 결합한다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 500 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 450 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 400 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 350 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 300 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 250 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 200 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 150 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 100 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.1 nM 내지 약 90 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.2 nM 내지 약 80 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.3 nM 내지 약 70 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.4 nM 내지 약 50 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.5 nM 내지 약 30 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.6 nM 내지 약 10 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.7 nM 내지 약 8 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.8 nM 내지 약 6 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 0.9 nM 내지 약 4 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd 및 cKd는 약 1 nM 내지 약 2 nM의 범위이다.

[0099] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 MSLN 결합 도메인(예를 들어, 서열 번호 1 내지 40의 항-MSLN 단일 도메인 항체)은 정제 용이성을 위해 친화성 펩티드 태그가 부착된다. 일부 실시양태에서, 친화성 펩티드 태그는 6X-his(서열 번호 379)로도 지칭되는 6개의 연속 히스티딘 잔기이다.

[0100] 특정 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 결합 도메인은 가용성 메소텔린보다 막 결합 메소텔린에 우선적으로 결합한다. 막 결합 메소텔린은 메소텔린을 발현하는 세포의 세포막 표면 내에 또는 상에 메소텔린이 존재함을 의미한다. 가용성 메소텔린은 메소텔린을 발현하거나 발현했던 세포의 세포막 표면 내에 또는 상에 더 이상 존재하지 않는 메소텔린을 의미한다. 특정 경우에, 가용성 메소텔린은 대상체의 혈액 및/또는 림프 순환에 존재한다. 일 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 가용성 메소텔린에 비해 막-결합 메소텔린에 적어도 5배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 40배, 50배, 100배, 500배, 또는 1000배 더 잘 결합한다. 일 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 표적화 삼중 특이적 항원 결합 단백질은 가용성 메소텔린에 비해 막에 결합된 메소텔린에 30배 더 우선적으로 결합한다. 가용성 MSLN에 비해 막 결합 MSLN에 대한 항원 결합 단백질의 우선적인 결합을 결정하는 것은 당 업계에 잘 알려진 분석법을 사용하여 쉽게 결정할 수 있다.

#### [0101] TriTAC 분자

[0102] 본 발명의 다양한 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 MSLN 결합 도메인을 포함하는 삼중 특이적 분자(본원에서 TriTAC 분자로도 지칭됨)를 제공한다. 일부 실시양태에서, TriTAC 분자는 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TriTAC 분자는 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TriTAC 분자는 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로부터 선택된 전장의 아미노산 서열과 적어도 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의

TriTAC 분자는 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101로부터 선택된 전장의 아미노산 서열의 일부와 적어도 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0103] **키메라 항원 수용체(CAR: chimeric antigen receptor)로의 통합**

[0104] 본 발명의 MSLN 표적화 삼중 특이적 항원 결합 단백질은, 특정 예에서, 키메라 항원 수용체(CAR)에 통합될 수 있다. 조작된 면역 이펙터 세포, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포는 본원에 기재된 바와 같은 항-MSLN 단일 도메인 항체를 함유하는 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 포함하는 CAR을 발현시키는 데 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 포함하는 CAR은 인지 영역을 통해 막 횡단 도메인, 및 추가의 보조 자극 도메인, 예를 들어 OX40, CD27, CD28, CD5, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278), 또는 4-1BB로부터 수득한 기능성 신호 전달 도메인에 연결된다. 일부 실시양태에서, CAR은 세포 내 신호 전달 도메인, 예를 들어 4-1BB 및/또는 CD3 제타를 코딩하는 서열을 추가로 포함한다.

[0105] **종양 성장 감소 특성**

[0106] 특정 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포를 갖는 대상체에게 투여될 때 생체 내 종양 세포의 성장을 감소시킨다. 종양 세포의 성장 감소의 측정은 당 업계에 널리 공지된 다수의 상이한 방법론에 의해 결정될 수 있다. 비제한적 예는 종양 치수의 직접적인 측정, 절제된 종양 질량의 측정 및 대조 대상체와의 비교, 향상된 분석을 위해 동위 원소 또는 발광 분자(예를 들어, 루시페라아제)를 사용하거나 사용하지 않을 수 있는 영상화 기술(예를 들어, CT 또는 MRI)을 통한 측정 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 삼중 특이적 단백질의 투여는 대조 항원 결합제와 비교하여 종양 세포의 생체 내 성장을 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소시키며 종양 성장의 약 100% 감소는 종양의 완전 반응 및 소멸을 나타낸다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 삼중 특이적 단백질의 투여는 대조 항원 결합제와 비교하여 종양 세포의 생체 내 성장을 약 50 내지 100%, 약 75 내지 100% 또는 약 90 내지 100% 감소시킨다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 삼중 특이적 단백질의 투여는 대조 항원 결합제와 비교하여 종양 세포의 생체 내 성장을 약 50 내지 60%, 약 60 내지 70%, 약 70 내지 80%, 약 80 내지 90%, 또는 약 90 내지 100% 감소시킨다.

[0107] **MSLN 삼중 특이적 단백질 변형**

[0108] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 (i) 아미노산이 유전자 암호에 의해 코딩된 것이 아닌 아미노산 잔기로 치환된, (ii) 성숙 폴리펩티드가 폴리에틸렌 글리콜과 같은 다른 화합물과 융합된, 또는 (iii) 리더 또는 분비 서열 또는 단백질의 정제를 위한 서열과 같이 추가 아미노산이 단백질에 융합된, 유도체 또는 유사체를 포함한다.

[0109] 전형적인 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아마이드화, 플라빈의 공유적 부착, 헴 모이어티의 공유적 부착, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유적 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유적 부착, 포스파티딜 이노시톨의 공유적 부착, 가교결합, 고리화, 이황화 결합 형성, 탈메틸화, 공유적 가교의 형성, 시스틴의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마 카르복실화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 히드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질 분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 단백질에 아미노산의 전달-RNA 매개된 첨가, 예를 들어 아르기닐화, 및 유비퀴틴화를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0110] 펩티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카르복실 말단을 포함하여 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 어느 곳에서든지 변형이 이루어진다. MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 변형에 유용한 특성의 일반적인 펩티드 변형은 글리코실화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마-카르복실화, 히드록실화, 공유적 변형에 의한 아미노 또는 카르복실기 또는 둘 다의 차단, 및 ADP-리보실화를 포함한다.

[0111] **MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드**

[0112] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-MSLN 삼중 특이적 결합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 분자가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드 분자는 DNA 구조물로서 제공된다. 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오타이드 분자는 전령 RNA 전사체로서 제공된다.

[0113] 폴리뉴클레오타이드 분자는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 펩티드 링커에 의해 분리되거나, 다른 실시양태에서, 펩티드 결합에 의해 직접 연결된 3개의 결합 도메인을 코딩하는 유전자를 적합한 프로모터, 및 경우에 따라 적



합한 전사 종결 인자에 작동 가능하게 연결된 단일 유전자 구조물에 결합시키고, 이를 박테리아 또는 다른 적절한 발현 시스템, 예를 들어 CHO 세포에서 발현시킴으로써 제작된다. MSLN 결합 도메인이 소분자인 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 CD3 결합 도메인 및 반감기 연장 도메인을 코딩하는 유전자를 함유한다. 반감기 연장 도메인이 소분자인 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 CD3 및 MSLN에 결합하는 도메인을 코딩하는 유전자를 함유한다. 이용된 벡터 시스템 및 숙주에 따라, 구성적 및 유도성 프로모터를 포함하는 많은 적합한 전사 및 번역 요소가 사용될 수 있다. 프로모터는 각각의 숙주 세포에서 폴리뉴클레오티드의 발현을 유도하도록 선택된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 벡터, 바람직하게는 발현 벡터에 삽입되며, 이는 추가 실시양태를 나타낸다. 이 재조합 벡터는 공지된 방법에 따라 제작될 수 있다. 특히 관심 있는 벡터는 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 바이러스(예를 들어, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 렌티바이러스 등), 및 코스미드를 포함한다.

[0115] 기재된 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유하고 발현시키기 위해 다양한 발현 벡터/숙주 시스템이 이용될 수 있다. 발현 벡터의 예는 이. 콜라이(E.coli)에서의 발현을 위한 pSKK(Le Gall et al., J Immunol Methods. (2004) 285(1):111-27)이거나 포유동물 세포에서의 발현을 위한 pcDNA5(Invitrogen)이다.

[0116] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 상기 기재된 바와 같은 단백질을 코딩하는 벡터를 숙주 세포 내로 도입하고 단백질 도메인이 발현되는 조건하에서 상기 숙주 세포를 배양함으로써 생성되고, 단리될 수 있으며, 경우에 따라 추가로 정제될 수 있다.

#### [0117] 약학 조성물

[0118] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-MSLN 삼중 특이적 결합 단백질, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 이 벡터에 의해 형질전환된 숙주 세포 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 성분의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않고 투여되는 환자에게 독성이 없는 임의의 담체를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 약학적 담체의 예는 당 업계에 잘 알려져 있으며 포스페이트 완충 식염수 용액, 물, 오일/물 에멀전과 같은 에멀전, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다. 이러한 담체는 통상적인 방법에 의해 제제화될 수 있고 적절한 용량으로 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, 조성물은 멸균된다. 이들 조성물은 또한 보존제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 다양한 항균제 및 항진균제를 포함시킴으로써 미생물의 작용을 방지할 수 있다. 추가의 실시양태는 동결 건조된 형태로 포장되거나 수성 매질에 포장된 상기 기재된 하나 이상의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 제공한다.

[0119] 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 나노 입자에 캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 나노 입자는 폴러렌, 액정, 리포솜, 양자점, 초상자성 나노 입자, 덴드리머, 또는 나노로드이다. 약학 조성물의 다른 실시양태에서, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질은 리포솜에 부착된다. 일부 경우에, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질은 리포솜의 표면에 접합된다. 일부 경우에, MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질은 리포솜의 껍질 내에 캡슐화된다. 일부 경우에, 리포솜은 양이온성 리포솜이다.

[0120] 본원에 기재된 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 의약으로서 사용하기 위해 고려된다. 투여는 다양한 방법, 예를 들어 정맥 내, 복강 내, 피하, 근육 내, 국소 또는 피내 투여에 의해 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 요법의 종류 및 약학 조성물에 함유된 화합물의 종류에 의존한다. 투여 요법은 주치의 및 기타 임상적 요인에 의해 결정될 것이다. 한 환자의 복용량은 환자의 체형, 신체 표면적, 나이, 성별, 투여할 특정 화합물, 투여 시간 및 경로, 요법의 종류, 일반적인 건강 및 동시에 투여할 기타 약물을 포함한 여러 요인에 따라 달라진다. "유효량"은 질환의 경과 및 중증도에 영향을 미쳐서 그의 병리의 감소 또는 완화를 초래하기에 충분한 활성 성분의 양을 지칭하며 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 주 1회 빈도로 최대 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 경우에, 투여량은 약 1 ng/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1 ng/kg 내지 약 10 ng/kg, 약 5 ng/kg 내지 약 15 ng/kg, 약 12 ng/kg 내지 약 20 ng/kg, 약 18 ng/kg 내지 약 30 ng/kg, 약 25 ng/kg 내지 약 50 ng/kg, 약 35 ng/kg 내지 약 60 ng/kg, 약 45 ng/kg 내지 약 70 ng/kg, 약 65 ng/kg 내지 약 85 ng/kg, 약 80 ng/kg 내지 약 1 µg/kg, 약 0.5 µg/kg 내지 약 5 µg/kg, 약 2 µg/kg 내지 약 10 µg/kg, 약 7 µg/kg 내지 약 15 µg/kg, 약 12 µg/kg 내지 약 25 µg/kg, 약 20 µg/kg 내지 약 50

μg/kg, 약 35 μg/kg 내지 약 70 μg/kg, 약 45 μg/kg 내지 약 80 μg/kg, 약 65 μg/kg 내지 약 90 μg/kg, 약 85 μg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.095 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 일부 경우에, 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.2 mg/kg; 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.45 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.75 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 9 mg/kg, 또는 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 대략 매일보다 적게, 격일, 1일 1회 미만, 주 2회, 매주, 7일에 1회, 2주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회이다. 일부 경우에, 투여 빈도는 매주이다. 일부 경우에, 투여 빈도는 매주일고 투여량은 최대 10 mg/kg이다. 일부 경우에, 투여 기간은 약 1일 내지 약 4주 이상이다.

[0122] **치료 방법**

[0123] 또한, 일부 실시양태에서, 면역계의 자극을 필요로 하는 개체의 면역계를 자극하기 위한 방법 및 용도로서, 본원에 기재된 바와 같은 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 투여를 포함하는 방법 및 용도가 본원에 제공된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 투여는 표적 항원을 발현하는 세포에 대한 세포 독성을 유도 및/또는 유지한다. 일부 경우에, 표적 항원을 발현하는 세포는 암 또는 종양 세포, 바이러스 감염 세포, 박테리아 감염 세포, 자가 반응성 T 또는 B 세포, 손상된 적혈구, 동맥 플라크, 또는 섬유성 조직이다.

[0124] 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 방법 및 용도로서, 이를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 투여하는 단계를 포함하는 방법 및 용도가 본원에서 또한 제공된다. 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 바이러스 감염, 박테리아 감염, 자가 면역 질환, 이식 거부, 죽상 동맥 경화증, 또는 섬유증을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 다른 실시양태에서, 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역 장애, 자가 면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편 대 숙주 질환 또는 숙주 대 이식편 질환이다. 일 실시양태에서, 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 암이다. 본 발명의 MSLN 결합 단백질, 및 이들을 사용하는 방법에 의해 치료, 예방 또는 관리될 수 있는 암은 상피 세포 기원의 암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 예는 다음을 포함한다: 백혈병, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예를 들어 골수 모세포종, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성, 및 적백혈성 백혈병 및 골수 이형성 증후군; 만성 백혈병, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병; 진성 적혈구 증가증; 림프종, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 호지킨 병, 비호지킨 병; 다발성 골수종, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 무증상 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화성 골수종, 형질 세포 백혈병, 고립 형질 세포종 및 골수 외 형질 세포종; 발덴스트롬 마크로글로블린 혈증; 의미불명의 단세포군 감마글로블린 병증; 양성 단세포군 감마글로블린 병증; 증쇄병; 뼈 및 결합 조직 육종, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음), 뼈 육종, 골육종, 연골 육종, 유잉 육종, 악성 거대 세포 종양, 뼈의 섬유육종, 척색종, 골막 육종, 연조직 육종, 혈관 육종(angiosarcoma/hemangiosarcoma), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근 육종, 지방 육종, 림프관 육종, 신경초종, 횡문근 육종, 활액 육종; 뇌종양, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 신경 교종, 성상 세포종, 뇌간 신경 교종, 상의 세포종, 피지교종, 비신경 교종, 청신경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체 모세포종, 원발성 뇌 림프종; 관암종, 선암종, 소엽(소세포) 암종, 관내 암종, 수질성 유방암, 점액성 유방암, 관상 유방암, 유두 유방암, 파제트병, 및 염증성 유방암을 포함하는(그러나 이에 제한되지는 않음) 유방암; 부신암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 갈색 세포종 및 부신피질 암종; 갑상선암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 유두 또는 소포 갑상선암, 갑상선 수질암 및 역형성 갑상선암; 췌장암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴-분비 종양, 및 카르시노이드 또는 도세포 종양; 뇌하수체 암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 쿠싱병, 프롤락틴-분비 종양, 말단비대증, 및 요붕증; 안암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 모양체 흑색종과 같은 안구 흑색종, 및 망막 모세포종; 질암, 예를 들어 편평 세포 암종, 선암종 및 흑색종; 외음부암, 예를 들어 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종 및 파제트병; 자궁 경부암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음), 편평 세포 암종 및 선암종; 자궁암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 자궁 내막 암종 및 자궁 육종; 난소암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 난소 상피 암종, 경계선 종양, 생식 세포 종양, 및 간질 종양; 식도암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 편평 세포암, 선암종, 선양 낭포암종, 점막 표피양 암종, 선편평세포 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 수상 암종, 및 귀리 세포(소세포) 암종; 위암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 선암종, 진균양(폴립모양), 궤양, 표면 확산, 미만 확산, 악성



림프종, 지방 육종, 섬유육종, 및 암육종; 결장암; 직장암; 간암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 간 세포 암종 및 간모세포종; 선암종과 같은 담낭암; 유두, 결장, 및 미만성과 같은(그러나 이에 제한되지는 않음) 담관암; 폐암, 예를 들어 비소세포 폐암, 편평 세포 암종(표피양 암종), 선암종, 대세포 암종 및 소세포 폐암; 고환암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음), 생식계 종양, 정상피종, 역형성, 전형적(원형), 정모세포성, 비정상피종, 태생기 암종, 기형종 암종, 융모암(난황 낭종), 전립선암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음), 전립선 상피 내 신생물, 선암종, 평활근 육종, 및 횡문근 육종; 음경암; 구강암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 편평 세포 암종; 기저 암; 침샘암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 선암종, 점막 표피양 암종, 및 선양 낭포 암종; 인두암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 편평세포암, 및 위암; 피부암 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표면 확산 흑색종, 결절 흑색종, 악성 흑색점 흑색종, 말단 흑자 흑색종; 신장암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 신세포 암종, 선암종, 부신종, 섬유육종, 이행 세포암(신우 및/또는 요관); 윌름스 종양; 방광암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 이행 세포 암종, 편평세포암, 선암종, 암종. 또한, 암은 점액육종, 골원성 육종, 내피육종, 림프관 내피육종, 중피종, 활막종, 혈관 모세포종, 상피 암종, 낭선암종, 기관지 유래 암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종 및 유두 선암종을 포함한다(상기 장애의 리뷰를 위해, 문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America] 참조).

[0125] 본 발명의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 또한 다음을 포함하는(그러나 이에 제한되지 않는) 다양한 암 또는 다른 비정상적 증식성 질환의 치료 또는 예방에 유용하다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁 경부, 갑상선 및 피부의 암종을 포함하는 암종; 편평 세포 암종 포함; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 버킷 림프종을 포함하는 림프계의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 포함하는 골수계의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근 육종을 포함하는 간엽 기원의 종양; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경 교종을 포함하는 기타 종양; 성상 세포종, 신경모세포종, 신경 교종, 및 슈반종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근 육종, 및 골육종을 포함하는 간엽 기원의 종양; 및 흑색종, 색소성 건피증, 각화상피 종양, 정상피종, 갑상선 소포암 및 기형암종을 포함하는 기타 암. 아폴토시스에서의 이상에 의해 야기된 암이 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료될 것으로 또한 고려된다. 이러한 암은 소포성 림프종, p53 돌연변이에 의한 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존성 종양, 및 가족성 선종성 용종증, 및 골수이형성 증후군과 같은 전암성 병변을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 악성 또는 이상 증식성 변화(예를 들어, 화생 및 이형성), 또는 과증식성 장애가 피부, 폐, 결장, 유방, 전립선, 방광, 신장, 췌장, 난소, 또는 자궁에서 치료 또는 예방된다. 다른 특정 실시양태에서, 육종, 흑색종, 또는 백혈병이 치료 또는 예방된다.

[0126] 본원에 사용되는 바와 같이, 일부 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "치료된"은 목적이 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환을 늦추거나(감소시키거나) 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻는 치료적 처치를 지칭한다. 본원에 기재된 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 증상의 완화; 병태, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 병태, 장애 또는 질환의 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환의 발병 지연 또는 진행 지연; 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선; 및 병태, 장애 또는 질환의 감지할 수 있거나 감지할 수 없는 완화(부분 또는 전체), 또는 향상 또는 개선을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 이끌어내는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "치료된"은 예방 조치를 지칭하며, 여기서 목적은, 예를 들어 질환에 걸리기 쉬운 사람(예를 들어, 유방암과 같은 질환에 대한 유전적 마커를 보유한 개체)에서, 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환의 발병을 지연시키거나 중증도를 감소시키는 것이다.

[0127] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 특정 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 작용제와 조합하여 투여된다. 작용제는 항체, 소분자(예를 들어, 화학치료제), 호르몬(스테로이드, 펩티드 등)을 포함하는 요법, 방사선 요법( $\gamma$ -선, X-선, 및/또는 방사성 동위원소의 지시된 전달, 마이크로파, UV 방사선 등), 유전자 요법(예를 들어, 안티센스, 레트로바이러스 요법 등) 및 다른 면역 요법을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 항설사제, 항구토제, 진통제, 오피오이드 및/또는 비스테로이드성 소염제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 항암제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물 및 제형 및 키트를 포함하여 본 발명의 다양

한 실시양태에서 사용될 수 있는 항암제의 비제한적인 예는 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메만트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부숴판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시클레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소마플라틴; 데 자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오 네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트 루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르볼로졸; 에스루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티닌; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 켈시타빈; 켈시타빈 히드로클로라이드; 히드록시 우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터루킨 II(재조합 인터루킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 펠렌게스트롤 아세테이트; 펠팔란; 메노가릴; 머르캅토프린; 메토포트렉세이트; 메토포트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스피; 미토테인; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라 마이신; 오르마플라틴; 옥시수판; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리 오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 피포스파미드; 피보브로만; 피포 숴판; 피록산트론 히드로클로라이드; 폴리카마이신; 플로메스탄; 포피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 탈리소마이신; 테고칼란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루코로네이트; 트리토렐린; 튜블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데 신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈레우로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈졸리딘 술페이트; 빈졸리딘 술페이트; 보로졸; चेनि플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드를 포함한다. 항암제의 다른 예는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관 신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 등쪽화 차단 형태 발생 단백질-1; 항안드로젠, 전립선 암종; 항에스트로젠; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아폼토시스 유전자 조절제; 아폼토시스 조절제; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나아제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도제; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일 스타우로스포르린; 베타 락탐 유도제; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티데인; 부티오닌 숴폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도제; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복사미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나아제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 숴폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리 스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤레타스타틴 A4; 콤레타스타틴 유사체; 코나게 닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도제; 큐라신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥스포세이트; 세포 용해 인자; 시토스타틴; 다클리시맙; 데시타빈; 데히드로디텐닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍사라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디텐닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 둘라세트론; 독시플루리딘;

드롤 록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 엡셀렌; 에코무스틴; 에텔포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레펜; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 페드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 히드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나아제 억제제; 켈시타빈; 글루타티온 억제제; 헵솔팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비스아세트아미드; 하이퍼리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린 유사 성장 인자-I 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 아이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 술페이트; 램플스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드 + 에스트로겐 + 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; HMG-CoA 환원효소 억제제(예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 스타틴, 심바스타틴, 및 아토르바스타틴); 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리아스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나아제 억제제; 메노가렐; 메르바론; 메테렐린; 메티오나아제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 불일치된 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미톨락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 단클론 항체, 인간 융모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A + 미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약제 내성 유전자 억제제; 다중 종양 억제제 1 기반 요법; 머스타드 항암제; 미카페록시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손 + 펜타조신; 나파빈; 나프터핀; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네로루비신; 네리드론산; 중성 엔도 펩티다아제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 항산화제; 니트롤린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오스테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠레신; 펜토산 폴리술페이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타아제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라 루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A 기반 면역 조절제; 단백질 키나아제 C 억제제; 단백질 키나아제 C 억제제, 미세 조류; 단백질 티로신 포스파타아제 억제제; 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제 억제제; 퍼푸린; 피라졸로 아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라아제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 탈메틸화; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니맥스; 루비지논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유도 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조절제; 단쇄항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로카프테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔베를; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기세포 억제제; 줄기세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술피노신; 초활성 혈관 활성화 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스웨인손; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴리움; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주식 에틸 에티오퍼린; 티라파자민; 티타노젠 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 전능성 줄기세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리토렐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니맥스; 비노 생식동 유래 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신(Vitaxin)® 174; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라머를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 추가 항암제는 5-플루오로우라실과 류코보린이다. 이들 두 작용제는 탈리도미드 및 토포이소머라제 억제제를 사용하는 방법에 사용될 때 특히 유용하다. 일부 실시

양태에서, 본 발명의 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 켄시타빈과 조합하여 사용된다.

- [0128] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 수술 전, 중 또는 후에 투여된다.
- [0129] **메소텔린 발현의 검출 방법 및 메소텔린 관련 암의 진단 방법**
- [0130] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 시험관 내 또는 생체 내 메소텔린의 발현을 검출하기 위한 키트가 제공된다. 키트는 상기 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질(예를 들어, 표지된 항-MSLN 단일 도메인 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 삼중 특이적 단백질), 및 표지를 검출하기 위한 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 형광 표지, 효소 표지, 방사성 표지, 핵자기 공명 활성 표지, 발광 표지, 및 발색단 표지로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0131] 일부 경우에, 메소텔린 발현은 생물학적 샘플에서 검출된다. 샘플은 생검, 부검, 및 병리학적 표본으로부터의 조직을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 임의의 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 또한 조직 절편, 예를 들어 조직학적 목적을 위해 취한 냉동 절편을 포함한다. 생물학적 샘플은 체액, 예를 들어 혈액, 혈청, 혈장, 가래, 척수액 또는 소변을 추가로 포함한다. 생물학적 샘플은 전형적으로 인간 또는 비인간 영양류와 같은 포유동물로부터 얻어진다.
- [0132] 일 실시양태에서, 대상체로부터의 샘플을 본원에 개시된 바와 같은 항-MSLN 단일 도메인 항체와 접촉시키고 샘플에 대한 단일 도메인 항체의 결합을 검출함으로써 대상체가 암을 갖는지 여부를 결정하는 방법이 제공된다. 대조군 샘플에 대한 항체의 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체의 결합의 증가는 대상체가 암을 갖는 것으로 식별한다.
- [0133] 다른 실시양태에서, 암으로 진단된 대상체로부터의 샘플을 본원에 개시된 바와 같은 항-MSLN 단일 도메인 항체와 접촉시키고 샘플에 대한 항체의 결합을 검출함으로써 대상체에서 암의 진단을 확인하는 방법이 제공된다. 대조군 샘플에 대한 항체의 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체의 결합의 증가는 대상체에서 암의 진단을 확인해준다.
- [0134] 개시된 방법의 일부 예에서, 삼중 특이적 단백질의 MSLN 단일 도메인 항체는 직접 표지된다.
- [0135] 일부 예에서, 방법은 항-MSLN 단일 도메인 항체에 특이적으로 결합하는 제2 항체를 샘플과 접촉시키는 단계; 및 제2 항체의 결합을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 대조군 샘플에 대한 제2 항체의 결합과 비교하여 샘플에 대한 제2 항체의 결합의 증가는 대상체에서 암을 검출하거나 대상체에서 암의 진단을 확인한다.
- [0136] 일부 경우에, 암은 중피종, 전립선암, 폐암, 위암, 편평 세포 암종, 췌장암, 담관암종, 삼중 음성 유방암 또는 난소암, 또는 메소텔린을 발현하는 임의의 다른 유형의 암이다.
- [0137] 일부 예에서, 대조군 샘플은 암이 없는 대상체의 샘플이다. 특정 경우에, 샘플은 혈액 또는 조직 샘플이다.
- [0138] 일부 경우에, 메소텔린에 결합하는(예를 들어 특이적으로 결합하는) 항체는 검출 가능한 표지로 직접 표지된다. 다른 실시양태에서, 메소텔린에 결합하는(예를 들어, 특이적으로 결합하는) 항체(제1 항체)는 표지되지 않으며, 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체에 결합할 수 있는 제2 항체 또는 다른 분자는 표지된다. 제2 항체는 제1 항체의 특정 중 및 부류에 특이적으로 결합할 수 있도록 선택된다. 예를 들어, 제1 항체가 라마 IgG인 경우, 2차 항체는 항-라마-IgG 일 수 있다. 항체에 결합할 수 있는 다른 분자는 단백질 A 및 단백질 G를 제한 없이 포함하며, 이들 둘 다 상업적으로 이용 가능하다. 항체 또는 2차 항체에 적합한 표지는 상기 기재되어 있으며, 다양한 효소, 보결 분자단, 형광 물질, 발광 물질, 자성 물질 및 방사성 물질을 포함한다. 적합한 효소의 비제한적 예는 서양 고추냉이 페록시다아제, 알칼리 포스파타아제, 베타-갈락토시다아제, 또는 아세틸콜린에스테라아제를 포함한다. 적합한 보결 분자단의 비제한적인 예는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함한다. 적합한 형광 물질의 비제한적인 예는 옴벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단일 클로라이드 또는 피코에리트린을 포함한다. 비제한적인 예시적인 발광 물질은 루미놀이고; 비제한적인 예시적인 자성체는 가돌리늄이고, 비제한적인 예시적인 방사성 표지는 <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>35</sup>S 또는 <sup>3</sup>H를 포함한다.
- [0139] 대안적인 실시양태에서, 메소텔린은 검출 가능한 물질로 표지된 메소텔린 표준 물질 및 메소텔린에 특이적으로 결합하는 비표지된 항체를 이용하는 경쟁 면역 분석법에 의해 생물학적 샘플에서 분석될 수 있다. 본 분석에서, 생물학적 샘플, 표지된 메소텔린 표준 및 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체가 결합되고 비표지된 항체에 결합된 표지된 메소텔린 표준의 양이 결정된다. 생물학적 샘플에서 메소텔린의 양은 메소텔린에 특이적으로 결합

하는 항체에 결합된 표지된 메소텔린 표준의 양에 반비례한다.

- [0140] 본원에 개시된 면역 분석 및 방법은 많은 목적에 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 메소텔린에 특이적으로 결합하는 항체는 세포 배양물 내 세포에서 메소텔린의 생산을 검출하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 항체는 생물학적 샘플, 예를 들어 조직 샘플, 또는 혈액 또는 혈청 샘플에서 메소텔린의 양을 검출하는데 사용될 수 있다. 일부 예에서, 메소텔린은 세포 표면 메소텔린이다. 다른 예에서, 메소텔린은 가용성 메소텔린(예를 들어, 세포 배양 상등액 내 메소텔린 또는 혈액 또는 혈청 샘플과 같은 체액 샘플 내 가용성 메소텔린)이다.
- [0141] 일 실시양태에서, 혈액 샘플 또는 조직 샘플과 같은 생물학적 샘플에서 메소텔린을 검출하기 위한 키트가 제공된다. 예를 들어, 대상체에서 암 진단을 확인하기 위해 조직학적 검사를 위한 조직 샘플을 얻기 위해 생검을 수행할 수 있다. 대안적으로, 가용성 메소텔린 단백질 또는 단편의 존재를 검출하기 위해 혈액 샘플을 얻을 수 있다. 폴리펩티드를 검출하기 위한 키트는 전형적으로 메소텔린에 특이적으로 결합하는, 본 발명에 따른 단일 도메인 항체를 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, scFv 단편, VH 도메인, 또는 Fab와 같은 항체 단편이 키트에 포함된다. 추가의 실시양태에서, 항체는 (예를 들어, 형광, 방사성 또는 효소 표지로) 표지된다.
- [0142] 일 실시양태에서, 키트는 메소텔린에 결합하는 항체의 사용 방법을 개시하는 설명 자료를 포함한다. 설명 자료는 전자 형태(예를 들어, 컴퓨터 디스켓 또는 콤팩트디스크)로 작성되거나 시각적(예를 들어 비디오 파일)일 수 있다. 키트는 또한 키트가 설계된 특정 적용을 용이하게 하기 위해 추가 구성 요소를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 키트는 표지(예를 들어, 효소 표지용 효소 기질, 형광 표지를 검출하기 위한 필터 세트, 2차 항체와 같은 적절한 2차 표지 등)을 검출하는 수단을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 특정 방법의 실시예 일상적으로 사용되는 완충제 및 다른 시약을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 키트 및 적절한 내용은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0143] 일 실시양태에서, 진단 키트는 면역 분석을 포함한다. 면역 분석의 세부 사항은 사용된 특정 형식에 따라 달라질 수 있지만, 생물학적 샘플에서 메소텔린을 검출하는 방법은 일반적으로 생물학적 샘플을 메소텔린 폴리펩티드에 특이적으로 반응하는 항체와 면역학적 반응 조건하에서 접촉시키는 단계를 포함한다. 항체는 면역학적 반응 조건하에서 특이적으로 결합하여 면역 복합체를 형성하고, 면역 복합체(결합된 항체)의 존재가 직접 또는 간접적으로 검출된다.
- [0144] 세포 표면 마커의 존재 또는 부재를 결정하는 방법은 당 업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 항체는 효소, 자성 비드, 콜로이드성 자성 비드, 합텐, 플루오로크롬, 금속 화합물, 방사성 화합물 또는 약물을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 다른 화합물에 접합될 수 있다. 항체는 또한 방사성 면역 분석(RIA: radioimmunoassay), ELISA, 또는 면역 조직 화학 분석과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 면역 분석에 사용될 수 있다. 항체는 또한 형광 활성화 세포 분류(FACS: fluorescence activated cell sorting)에 사용될 수 있다. FACS는 세포를 분리 또는 분류하기 위해 다른 더 정교한 수준의 검출 중에서 다수의 컬러 통로, 로우 앵글 및 둔각 광산란 검출 통로, 및 임피던스 통로를 사용한다(미국 특허 제5,061,620호 참조). 본원에 개시된 바와 같이 메소텔린에 결합하는 임의의 단일 도메인 항체가 이들 분석에 사용될 수 있다. 따라서, 항체는 ELISA, RIA, FACS, 조직 면역 조직 화학, 웨스턴 블롯 또는 면역 침전을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 통상적인 면역 분석에 사용될 수 있다.
- [0145] **실시예**
- [0146] **실시예 1: 여러 예시적인 MSLN 표적화 삼중 특이적 항원 결합 단백질의 결합 및 세포 독성 활성의 평가 방법**
- [0147] 단백질 생산
- [0148] 삼중 특이적 분자의 서열을 리더 서열이 선행되고 6x 히스티딘 태그가 뒤따르는 포유동물 발현 벡터 pCDNA 3.4(Invitrogen)에 클로닝하였다. Expi293F 세포(Life Technologies A14527)를 Expi 293 배지 중 0.2 내지 8 x 1e6 세포/ml로 최적 성장 플라스크(Optimum Growth Flask)(Thomson)에서 현탁액으로 유지시켰다. 정제된 플라스미드 DNA를 Expi293 발현 시스템 키트(Expi293 Expression System Kit, Life Technologies, A14635) 프로토콜에 따라 Expi293 세포에 형질감염시키고, 형질감염 후 4 내지 6일 동안 유지시켰다. 형질감염된 Expi293 세포로부터의 조건화된 배지 중 시험되는 예시적인 삼중 특이적 단백질의 양을 단백질 A 팁이 구비된 옥텟(Octet) 기기를 사용하고 표준 곡선을 위한 대조군 삼중 특이적 단백질을 사용하여 정량하였다.
- [0149] 세포 독성 분석
- [0150] 인간 T 세포 의존성 세포 독성(TDCC: T-cell dependent cellular cytotoxicity) 분석을 사용하여 T 세포를 지



시하여 종양 세포를 사멸시키는, 삼중 특이적 분자를 포함한 T 세포 인게이지(engager)의 능력을 측정하였다 (Nazarian et al. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27). 본 분석에서, T 세포 및 표적 암세포주 세포를 384 웰 플레이트에서 10:1 비로 함께 혼합하고, 다양한 양의 시험되는 삼중 특이적 단백질을 첨가한다. 종양 세포주는 루시퍼라제 단백질을 발현하도록 조작한다. 48시간 후, 남아있는 생존 종양 세포를 정량하기 위해, 스테디-글로® 발광 분석(Steady-Glo® Luminescent Assay)(Promega)을 사용하였다.

[0151] 본 연구에서, TDCC 분석(T 세포 의존성 세포 독성 분석)에 조건화된 배지의 적정을 추가하여 항-MSLN 단일 도메인 항체가 T 세포와 메소텔린 발현 난소암 세포주인 OVCAR8 사이에 시냅스를 형성할 수 있는지를 평가하였다. 48시간 후에 OVCAR8 세포의 생존도를 측정하였다. 삼중 특이적 단백질은 T 세포 사멸을 매개하는 것으로 나타났다. [도 2]는 시험 삼중 특이적 단백질 2A2 및 2A4를 사용한 예시 세포 생존도 분석을 보여준다. 시험 삼중 특이적 단백질의 TDCC 활성화에 대한 EC<sub>50</sub>은 하기 표 1에 열거한다.

[0152] [표 1]

**MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질(TriTAC)의 TDCC 활성화**

항-MSLN TriTAC	평균 EC <sub>50</sub> [M]
2A2	1.6E-12
2A4	1.9E-09
11F3	2.2E-12
5D4	1.0E-09
9H2	1.1E-12
5C2	1.5E-12
5G2	3.6E-09
10B3	1.4E-12
2F4	7.3E-13
2C2	9.5E-09
5F2	5.3E-12
7C4	1.0E-08
7F1	2.4E-12
5D2	1.4E-11
6H2	2.0E-09
2D1	5.2E-11
12C2	8.0E-13
3F2	2.4E-08
1H2	2.5E-08
6F3	8.2E-10
2A1	1.2E-09
3G1	4.0E-09
12D1	1.1E-09
5H1	5.9E-12
4A2	1.7E-09
3B4	1.8E-12
7H2	5.5E-12
9F3	>1E-7
9B1	>1E-7

[0153]

[0154] 또한, 시험되는 삼중 특이적 단백질이 메소텔린을 발현하지 않는 LNCaP 세포의 T 세포 사멸을 매개하지 않았기 때문에 시험되는 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 TDCC 활성화는 메소텔린 발현 세포에 특이적이었음이 관찰되었다. 삼중 특이적 단백질 2A2, 11F3, 9H2, 5C2, 10B3, 2F4, 5F2, 7F1, 2F4, 5H1, 3B4, 및 7H2는 특히 LNCaP 세포와 TDCC 활성을 전혀 나타내지 않았다.

# **실시예 2: 이중 이식 종양 모델**

[0156] 이중 이식 모델에서 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 평가한다.

[0157] 암컷 면역 결핍 NOD/scid 마우스에 준치사량을 조사하고(2 Gy) 1X 10<sup>6</sup> NCI-H28 세포를 우측 등쪽 옆구리에 피하 접종한다. 종양이 100 내지 200 mm<sup>3</sup>에 도달하면, 동물을 3개의 처리 군에 할당한다. 그룹 2 및 3(각각 8마리 동

물)에  $1.5 \times 10^7$  활성화된 인간 T 세포를 복강 내 주사하였다. 3일 후에 그룹 3의 동물에 계속하여 실시예 1의 50  $\mu\text{g}$  MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질의 총 9회 정맥 내 용량(qdx9d)으로 처리한다. 그룹 1과 2는 비히클로만 처리한다. 체중 및 종양 부피는 30일 동안 측정한다.

[0158] 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질로 처리된 동물은 각각의 비히클-처리된 대조군과 비교하여 종양 성장에서 통계적으로 유의한 지연을 보일 것으로 예상된다.

[0159] **실시예 3: 실시예 1의 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질을 난소암 환자에게 투여하기 위한 개념 증명 임상 시험 프로토콜**

[0160] 이는 난소암 치료법으로서 실시예 1의 MSLN 삼중 특이적 항원-결합 단백질을 연구하기 위한 I/II 상 임상 시험이다.

[0161] 연구 결과 변수:

[0162] 주요 결과 변수: 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 최대 내약 용량

[0163] 보조 결과 변수: 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 시험관 내 반응이 임상 반응과 관련이 있는지를 결정하기 위함

[0164] **I 상**

[0165] 시험의 I 상 부분에서 최대 내약 용량(MTD: maximum tolerated dose)을 결정할 것이다.

[0166] 1.1 시험의 I 상 부분에서 최대 내약 용량(MTD)을 결정할 것이다.

[0167] 1.2 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질에 대한 시험에 자격 기준을 충족시키는 환자를 참여시킬 것이다.

[0168] 1.3 목표는 참가자들에게 심각하거나 감당하기가 힘든 부작용 없이 안전하게 투여할 수 있는 이전 실시예의 MSLN 표적 삼중 특이적 단백질의 최고 용량을 확인하는 것이다. 주어지는 용량은 이전에 연구에 등록시킨 참가자 수, 및 용량을 얼마나 잘 견뎠는지에 따라 결정될 것이다. 모든 참가자가 동일한 용량을 받지는 않을 것이다.

[0169] **II 상**

[0170] 2.1 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질 요법에 의한 치료가 20% 이상의 반응물을 초래하는지를 결정하기 위해 MTD에서 후속 II 상 부분을 처리할 것이다.

[0171] II 상의 주요 결과 변수 --- 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질 요법이 20% 이상의 환자의 임상 반응(블라스트 반응, 소 반응(minor response), 부분 반응 또는 완전 반응) 달성을 초래하는지를 결정하기 위함.

[0172] **자격:**

[0173] 2014년 현재 세계 보건기구 분류에 따라 조직학적으로 확인된 난소암

[0174] 표면 상피 - 기질 종양

[0175] 성상 기질 종양

[0176] 생식 세포 종양

[0177] 그 외 상세 불명의 악성

[0178] 연령  $\geq$  18세

[0179] 기대 수명  $\geq$  6주

[0180] 본 발명의 바람직한 실시양태를 본원에서 보여주고 설명하였지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 이제 당업자는 본 발명을 벗어나지 않고서 다수의 변형, 변경 및 치환을 생각해 낼 것이다. 본 발명을 실시하는 데 있어 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음의 청구 범위는 본 발명의 범위를 정의하고 이로써 이들 청구 범위 및 이들의 등가물의 범위 내의 방법 및 구조가 포함되는 것으로 의도된다.

[0181] 실시예 4: MH6T TriTAC는 T 세포를 지시하여 MSLN 발현 난소암 세포를 사멸시킨다

[0182] 인간 T 세포 의존성 세포 독성(TDCC) 분석을 사용하여 T 세포를 지시하여 종양 세포를 사멸시키는 삼중 특이적 분자를 포함하는 T 세포 인게이지의 능력을 측정하였다(Nazarian et al. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27). 본 분석에 사용된 Caov3 세포는 루시페라제를 발현하도록 조작하였다. 5명의 상이한 건강한 공여자(공여자 02, 공여자 86, 공여자 41, 공여자 81, 및 공여자 34)로부터의 T 세포와 표적 암세포 Caov3을 함께 혼합하고, 본 발명의 예시적인 삼중 특이적 분자 MH6T TriTAC(서열 번호 98)를 다양한 양으로 첨가하고 혼합물을 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. Caov3 세포와 T 세포를 또한 GFP를 표적화하는 대조군 삼중 특이적 분자 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간 후, 남아 있는 생존 종양 세포를 발광 분석에 의해 정량하였다.

[0183] MH6 TriTAC 분자는 5명의 모든 건강한 공여자로부터의 T 세포를 지시하여 표적 암세포 Caov3을 사멸시킬 수 있었던 반면([도 3]에 도시된 바와 같음), 대조군 GFP TriTAC 분자는 5명의 건강한 공여자로부터의 T 세포를 지시하여 Caov3 세포를 사멸시킬 수 없었음(역시 [도 3]에 도시됨)이 관찰되었다.

[0184] OVCAR3 세포를 사용하여 상기 기술된 바와 동일한 프로토콜을 사용하는 추가 분석을 수행하였다. MH6 TriTAC 분자는 5명의 모든 건강한 공여자로부터의 T 세포를 지시하여 표적 암세포 OVCAR3을 사멸시킬 수 있었던 반면([도 4]에 도시된 바와 같음), 대조군 GFP TriTAC 분자는 5명의 건강한 공여자로부터의 T 세포를 지시하여 OVCAR3 세포를 사멸시킬 수 없었음(역시 [도 4]에 도시됨)이 관찰되었다.

[0185] MSLN 발현 표적 세포의 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 하기 표 II에 열거한다.

[0186] [표 II]

5 명의 상이한 건강한 공여자로부터의 T 세포에 의한 MSLN 발현 난소암 세포주의 MH6T TriTAC 지시된 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값. 원자료의 대표 그래프는 [도 3] 및 [도 4]에 제공한다.

	EC <sub>50</sub> 값 (M)				
	공여자 02	공여자 86	공여자 41	공여자 81	공여자 35
Caov3	6.0E-13	6.8E-13	3.9E-13	5.9E-13	4.6E-13
Caov4	7.3E-12	1.1E-11	3.7E-12	4.7E-12	2.2E-12
OVCAR3	1.6E-12	2.5E-12	1.4E-12	1.6E-12	1.3E-12
OVCAR8	2.2E-12	3.2E-12	1.4E-12	1.9E-12	1.7E-12

[0187]

[0188] 실시예 5: MH6T TriTAC는 T 세포를 지시하여 MSLN을 발현하는 세포를 사멸시키지만 MSLN을 발현하지 않는 세포를 사멸시키지 못한다

[0189] 본 분석에서, 건강한 공여자로부터의 T 세포를 MSLN을 발현하는 표적 암세포(Caov3 세포, Caov4 세포, OVCAR3 세포, 및 OVCAR8 세포) 또는 MSLN을 발현하지 않는 표적 암세포(NCI-H510A 세포, MDAPCa2b 세포)와 인큐베이션하였다. 본 연구에 사용된 각각의 표적 세포는 루시페라제를 발현하도록 조작하였다. 다양한 양의 MH6T TriTAC(서열 번호 98) 분자를 T 세포와 상기 열거된 표적 암세포의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간 후, 남아 있는 생존 표적 암세포를 발광 분석을 사용하여 정량하였다.

[0190] MH6 TriTAC 분자는 T 세포를 지시하여 MSLN 발현 표적 암세포(즉, Caov3, Caov4, OVCAR3, 및 OVCAR8 세포)를 사멸시킬 수 있었음([도 5]에 도시된 바와 같음)이 관찰되었다. 그러나 MH6T TriTAC 분자는 T 세포를 지시하여 MSLN 비발현 표적 암세포(MDAPCa2b 및 NCI-H510A 세포)를 사멸시킬 수 없었으며, 이는 역시 [도 5]에 도시된다.

[0191] MSLN 발현 암세포의 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 하기 표 III에 열거한다.



[0192] [표 III]

MSLN-발현 암 세포주의 MH6T TriTAC 지시된 T 세포 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값.

종양 기원	세포주	EC <sub>50</sub> (pM)	세포당 MSLN 부위
난소	Caov3	0.6	51262
	Caov4	7.3	101266
	OVCAR3	1.6	40589
	OVCAR8	2.2	40216
	SKOV3	3.6	10617
췌장	Hs766T	7.8	5892
	CaPan2	3.2	27413
	HPaFII	15	17844
NSCLC	NCI-H596	1.5	103769
	NCI-H292	3.8	5977
	NCI-H1563	2.6	17221
중피종	NCI-H2052	8.0	결정되지 않음
	NCI-H2452	2.3	결정되지 않음
조작됨 (비종양)	인간 MSLN 발현 HEK293	0.9	128091
	시노물구스 MSLN 발현 HEK293	0.7	140683

[0193]

[0194] 실시예 6: MH6T TriTAC는 시노물구스 원숭이로부터의 T 세포를 지시하여 인간 난소암 세포주를 사멸시켰다

[0195] 본 분석에서, 시노물구스 원숭이 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC: peripheral blood mononuclear cell; T 세포는 PBMC의 성분임)를 MSLN을 발현하는 표적 암세포(CaOV3 세포 및 OVCAR3 세포)와 혼합하고 다양한 양의 MH6T를 TriTAC 분자(서열 번호 98)를 혼합물에 첨가하고, 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 동시에, 상기와 같이 시노물구스 PBMC와 MSLN 발현 세포의 혼합물을 GFP를 표적화하는 다양한 양의 대조군 TriTAC 분자 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 본 분석에 사용된 표적 암세포는 루시페라제를 발현하도록 조작하였다. 48시간 후, 남아 있는 생존 표적 세포를 발광 분석을 사용하여 정량하였다.

[0196] MH6 TriTAC 분자는 효율적으로 시노물구스 PBMC를 지시하여 MSLN 발현 세포(즉, Caov3 및 OVCAR)를 사멸시킬 수 있었던 반면([도 6]에 도시된 바와 같음), 대조군 GFP TriTAC 분자는 시노물구스 PBMC를 지시하여 세포를 사멸시킬 수 없었음([도 6]에 도시됨)이 관찰되었다. MH6T TriTAC 분자의 EC<sub>50</sub> 값은 OVCAR3 세포의 경우 2.9 pM이었으며 Caov3 세포의 경우 3.0 pM이었으며, 이는 표 II에 나타난 바와 같이, 인간 T 세포에서 관찰된 EC<sub>50</sub> 값과 크게 다르지 않았다.

[0197] 실시예 7: MH6T TriTAC 분자는 인간 혈청 알부민의 존재 또는 부재하에 T 세포에 의한 MSLN 발현 NCI-H2052 중피종 세포의 사멸을 지시하였다

[0198] 본 연구의 목적은 MH6T TriTAC 분자의 인간 혈청 알부민(HSA)에 대한 결합이 T 세포를 지시하여 MSLN 발현 세포를 사멸시키는 MH6T TriTAC 분자의 능력에 영향을 미치는지를 평가하는 것이었다. 본 연구에 사용된 NCI-H2052 중피종 세포는 루시페라제를 발현하도록 조작하였다. 건강한 공여자로부터의 T 세포와 MSLN 발현 세포(NCI-H2052)를 혼합하고, 다양한 양의 MH6T TriTAC(서열 번호 98) 분자를 혼합물에 첨가하였다. HSA의 존재 또는 부재하에 혼합물을 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. NCI-H2052 세포와 T 세포의 혼합물을 또한 HSA의 존재 또는 부재하에 GFP를 표적화하는 대조군 삼중 특이적 분자 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간 후, 남아 있는 생존 표적 세포를 발광 분석을 사용하여 정량하였다.

[0199] MH6 TriTAC 분자는 HSA의 존재 또는 부재하에 효율적으로 T 세포를 지시하여 NCI-H2052 세포를 사멸시킬 수 있었던 반면(역시 [도 7]에 도시된 바와 같음), 대조군 GFP TriTAC 분자는 그렇게 할 수 없었음(역시 [도 7]에 도시됨)이 관찰되었다. 또한, HSA의 존재하에, 세포 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값이 약 3.2 배 증가하였음이 관찰되었다(표

IV에 나타난 바와 같음).

[0200] 추가 MSLN 발현 세포주와 함께 15 mg/ml HSA의 존재 또는 부재하에 MH6T TriTAC 분자로 추가의 TDCC 분석을 수행하였고 EC<sub>50</sub> 값은 표 IV에 제시한다.

[0201] [표 IV]

**HSA의 존재 또는 부재하에 T 세포에 의한 MSLN 발현 암 세포의 MH6T TriTAC 지시된 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값**

세포주	HSA 부재 시 EC <sub>50</sub> (pM)	HSA 존재 시 EC <sub>50</sub> (pM)	EC <sub>50</sub> 변화 (배)
OVCAR8	2.7	8.7	3.2
SKOV3	3.9	11	2.8
NCI-H2052	8.0	26	3.2
NCI-H24522	2.3	6.3	2.7
Caov3	0.8	3.6	4.3
OVCAR3	1.6	3.8	2.4

[0202]

[0203] 실시예 8: 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포는 MH6T TriTAC 및 MSLN 발현 Caov4 세포의 존재하에서 TNF-알파를 분비한다

[0204] 본 분석에 사용된 표적 암세포 CaOv4는 루시페라제를 발현하도록 조작하였다. 본 분석에서, 4명의 상이한 건강한 공여자(공여자 02, 공여자 86, 공여자 35, 및 공여자 81)로부터의 T 세포와 Caov4 세포를 함께 혼합하고, 다양한 양의 MH6T TriTAC 분자(서열 번호 98)를 첨가하고 혼합물을 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. Caov4 세포와 T 세포를 또한 GFP를 표적화하는 대조군 삼중 특이적 분자인 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간에 TDCC 분석으로부터 조건화된 배지를 수집한 후, 발광 분석을 사용하여 표적 암세포 생존도를 측정하였다. 알파리사 분석 키트(AlphaLISA assay kit)(Perkin Elmer)를 사용하여 조건화된 배지에서 TNF-α의 농도를 측정하였다.

[0205] TNF-α는 [도 8]에 도시된 바와 같이 Caov4 세포 및 MH6T TriTAC 분자의 존재하에 배지에 분비되지만 Caov4 세포 및 대조군 GFP TriTAC 분자의 존재하에서는 분비되지 않았음이 관찰되었다.

[0206] 또한, MH6T TriTAC 분자의 존재하에서는 4명의 모든 건강한 공여자로부터의 T 세포에 의한 효율적인 사멸이 관찰되었으나, 대조군 GFP TriTAC 분자의 존재하에서는 그러지 못했다.

[0207] 추가 MSLN 발현 세포주(Caov3 세포, OVCAR3 세포, 및 OVCAR8 세포)에 대해 TDCC 분석을 또한 수행하였고 유사한 TNF-α 발현이 관찰되었다. TNF-α의 MH6T TriTAC 유도된 발현에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 표 V에 제시한다. 그러나 MSLN을 발현하지 않는 암세포(NCI-H510A 세포, 또는 MDAPCa2b 세포)를 사용하여 분석을 수행하였을 경우, MH6T TriTAC 지시된 TNF-α의 분비는 관찰되지 않았다(자료 미제시). 따라서, 본 연구는 MH6T TriTAC 분자가 MSLN 발현 표적 암세포의 존재하에서 T 세포를 활성화시킬 수 있었음을 입증하였다.

[0208] [표 V]

**4 명의 상이한 T 세포 공여자로부터의 T 세포 및 4 가지 상이한 MSLN 발현 세포주에 의한 MH6T TriTAC 분자 유도된 TNF-α 발현에 대한 EC<sub>50</sub> 값**

	TNFα EC <sub>50</sub> 값 (M)			
	MH6T TriTAC 공여자 2	MH6T TriTAC 공여자 86	MH6T TriTAC 공여자 35	MH6T TriTAC 공여자 81
Caov3	5.2E-12	5.4E-12	5.9E-12	4.9E-12
Caov4	7.2E-12	6.0E-12	5.5E-12	5.5E-12
OVCAR3	9.2E-12	4.0E-12	1.7E-11	8.9E-12
OVCAR8	1.3E-11	9.1E-12	5.1E-12	5.0E-12

[0209]

**실시예 9: MH6T TriTAC 및 MSLN 발현 OVCAR8 세포의 존재하에 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포 상에서 CD69 발현의 활성화**

[0211]

본 분석에 사용된 OVCAR8 세포는 루시페라제를 발현하도록 조작하였다. 본 분석에서, 4명의 상이한 건강한 공여자(공여자 02, 공여자 86, 공여자 35, 및 공여자 81)로부터의 T 세포와 OVCAR8 세포를 함께 혼합하고 다양한 양의 MH6T TriTAC 분자(서열 번호 98)를 첨가하고 혼합물을 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. OVCAR8 세포와 T 세포를 또한 GFP를 표적화하는 대조군 삼중 특이적 분자인 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 48시간 후, T 세포를 수집하고, T 세포 상에서 CD69 발현을 유세포 분석에 의해 측정하였다.

[0212]

CD69 발현은 [도 9]에 도시된 바와 같이, OVCAR8 세포 및 MH6T TriTAC 분자의 존재하에서 4명의 모든 건강한 공여자로부터의 T 세포 상에서 검출되었으나 음성 대조군 GFP TriTAC 및 OVCAR8 세포의 존재하에서는 그러지 않았다. 또한, 추가 MSLN 발현 세포(Caov3 세포, OVCAR3 세포, 및 OVCAR8 세포)에 대해 TDCC 분석을 실시하였고 유사한 CD69 발현이 관찰되었다. Caov3 세포 및 OVCAR8 세포에서 CD69의 MH6T TriTAC 유도된 활성화에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 표 VI에 제시한다.

[0213]

[표 VI]

**MH6T TriTAC 분자 및 MSLN-발현 OVCAR8 세포 또는 Caov3 세포의 존재하에서 4 명의 상이한 공여자로부터의 T 세포 상에서 CD69 발현의 활성화에 대한 EC<sub>50</sub> 값.**

EC <sub>50</sub> 표	Caov3 CD69 (M)	OVCAR8 CD69 (M)
공여자 35	~ 1.5E-13	1.4E-13
공여자 2	2.5E-13	4.2E-13
공여자 81	2.5E-13	2.5E-13
공여자 86	3.7E-13	3.7E-13

[0214]

[0215]

MSLN을 발현하지 않는 암세포(NCI-H510A 세포, 또는 MDAPCa2b 세포)를 사용하여 분석을 수행하였을 경우, CD69의 MH6T 유도된 활성화는 관찰되지 않았다(데이터 미제시). 따라서, 본 연구는 MH6T TriTAC 분자가 MSLN 발현 표적 암세포의 존재하에서 T 세포를 활성화시킬 수 있었음을 입증하였다.

[0216]

**실시예 10: MSLN 발현/비발현 세포주에 대한 MH6T TriTAC 결합의 측정**

[0217]

본 연구를 위해, MSLN을 발현하는 특정 표적 암세포(Caov3 세포, CaOV4 세포, OVCAR3 세포, 및 OVCAR8 세포) 및 MSLN을 발현하지 않는 특정 암세포(MDAPCa2b 세포 및 NCI-H510A 세포)를 MH6 TriTAC 분자(서열 번호 98) 또는 대조군 GFP TriTAC 분자(서열 번호 99)와 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 세척하여 결합되지 않은 MH6T 또는 GFP TriTAC 분자를 제거하고, TriTAC 분자 내 항-알부민 도메인을 인식할 수 있는, 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 647에 접합된 2차 항체와 추가로 인큐베이션하였다. MSLN 발현 또는 MSLN 비발현 세포에 대한 MH6T TriTAC 또는 GFP TriTAC의 결합은 유세포 분석에 의해 측정하였다.

[0218]

[도 10a]에 나타난 바와 같이 MSLN을 발현하는 세포주(Caov3, Caov4, OVCAR3 및 OVCAR8)에 대한 MH6T TriTAC

분자의 강력한 결합이 관찰되었으며(좌측 상단 패널은 Caov3 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타내고; 우측 상단 패널은 Caov4 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타내고; 좌측 하단 패널은 OVCAR3 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타내고; 우측 하단 패널은 OVCAR8 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타냄); [도 10b]에 나타난 바와 같이, MSLN을 발현하지 않는 세포주에서는 결합이 관찰되지 않았다(좌측 패널은 MDAPCa2b 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합이 없음을 나타내고 우측 패널은 NCI-H510A 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합이 없음을 나타냄). 또한, [도 10a] 및 [도 10b] 둘 다에 나타난 바와 같이, 어떤 세포 유형도 GFP TriTAC 분자와 인큐베이션하였을 때 결합이 관찰되지 않았다.

#### [0219] 실시예 11: 공여자로부터의 T 세포에 대한 MH6T TriTAC 결합의 측정

[0220] 본 연구를 위해, 4명의 건강한 공여자로부터의 T 세포를 MH6 TriTAC 분자(서열 번호 98) 또는 음성 대조군으로서 완충액과 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 세척하여 결합되지 않은 MH6T TriTAC 분자를 제거하고, MH6T TriTAC 분자 내 항-알부민 도메인을 인식할 수 있는, 알렉사 플루오르 647 접합된 2차 항체와 추가로 인큐베이션하였다. 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 유세포 분석에 의해 측정하였다.

[0221] [도 11]에 도시된 바와 같이, MH6T TriTAC 분자로 처리된 4명의 모든 공여자로부터의 T 세포에 대해 MH6T TriTAC의 강력한 결합이 관찰되었다(좌측 상단 패널은 공여자 2로부터의 T 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타내고; 우측 상단 패널은 공여자 35로부터의 T 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타내고; 좌측 하단 패널은 공여자 41로부터의 T 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타내고; 우측 하단 패널은 공여자 81로부터의 T 세포에 대한 MH6T TriTAC의 결합을 나타냄).

#### [0222] 실시예 12: MH6T TriTAC 분자로 처리된 마우스에서 종양 성장의 억제

[0223] 본 연구를 위해,  $10^7$ 개의 NCI-H292 세포 및  $10^7$ 개의 인간 PBMC를 두 그룹의 NCG 마우스(그룹당 8마리 마우스)의 피하에 공동 이식하였다. 5일 후, 한 그룹의 마우스에는 0.25 mg/kg의 용량으로 10일(제5일에서 제14일) 동안 매일 MH6T TriTAC 분자(서열 번호 98)를 주사하였고; 다른 그룹의 마우스에는 비히클 대조군을 주사하였다. 며칠마다 종양 부피를 측정하고 제36일에 연구를 종료하였다. [도 12]에 나타난 바와 같이, 비히클 대조군으로 주사한 마우스와 비교하여 MH6 TriTAC 분자를 주사한 마우스에서 종양 성장의 현저한 억제가 관찰되었다.

#### [0224] 실시예 13: 시노물구스 원숭이에서 MH6T TriTAC의 약동학

[0225] 본 연구를 위해, 2마리의 시노물구스 원숭이에게 10mg/kg 용량의 MH6T TriTAC 분자(서열 번호 98)를 정맥 내 주사하고, 주사 후 다양한 시점에 혈청 샘플을 수집하였다. 전기 화학 발광 분석에서 MH6T TriTAC 분자를 인식하는 항-이디오타입 항체를 사용하여 혈청 중 MH6T TriTAC의 양을 측정하였다. [도 13]은 다양한 시점에서의 혈청 MH6T TriTAC 수준에 대한 플롯을 보여준다. 이어서, 데이터를 사용하여 표 VII에 제공된 바와 같이 MH6T TriTAC 분자의 약동학적 특성을 계산하였다.

[0226] [표 VII]

**MH6T TriTAC에 대한 약동학적 파라미터**

용량 수준	말기 (Terminal) $t_{1/2}$	$C_{max}$ (nM)	AUC, 0-inf (hr*nM)	청소율 (mL/hr/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)
10 mg/kg	112	6,130	355,000	0.58	70.0

#### [0228] 실시예 14: 본 발명의 2가지 예시적인 삼중 특이적 분자의 최대 활성 및 노출을 위한 CD3ε 결합 친화도의 최적화

[0229] 본 연구를 위해 본 발명의 2가지 예시적인 삼중 특이적 분자, TriTAC 74 (서열 번호 100) 및 TriTAC 75 (서열 번호 101)의 CD3ε, MSLN, 및 알부민 결합 친화도를 측정하였다. [도 14]에 나타난 바와 같이, 두 분자의 결합 친화도는 종양 표적(MSLN) 및 알부민에 대해 유사하더라도, TriTAC74가 인간 CD3에 결합하는 데 있어 TriTAC75보다 약 5배 더 강력하였음이 관찰되었다. 또한, SKOV3 및 OVCAR 세포를 사용하여 TriTAC 74 및 TriTAC 75 분자로 TDCC 분석을 수행하였다. [도 14]는 TDCC 분석에서 얻은  $EC_{50}$  값을 보여준다.

[0230] CD3ε 친화도의 차이는 시노물구스 원숭이를 TriTAC 분자(0.02 mg/kg의 정맥 내 볼루스 용량)로 주사한 후 약동학적 분석에서 측정했을 때, TriTAC 75와 비교하여 TriTAC 74의 AUC에서 대략 30% 내지 50% 증가로 이어지는 것으로 확인되었으며, 이는 표 VIII에 제공된다. TriTAC 분자의 혈청 중 수준은 항-이디오타입 항체에 의한 메조

스케일 디스커버리(MSD: Meso Scale Discovery) 분석을 사용하여 주사 후 다양한 시점에서 측정하였다. n = 2 반복물을 사용하여 MSD 분석을 수행하였다. MSD 분석에서 관찰된 혈청 중 농도는 [도 15]에 나타내고 약동학 파라미터는 표 VIII에 열거한다.

[표 VIII]

TriTAC 74 및 TriTAC 75 에 대한 약동학적 파라미터

TriTAC	말기 $t_{1/2}$	AUC, 0-last (hr*nM)	AUC, 0-inf (hr*nM)	청소율 (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
74	84.9	1030	1050	0.367	36.8
75	89.4	715	727	0.522	54.2

서열 표

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 1	9B1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSVRGMAWYRQAGNNRALVATMNP DGF PNYADAVKGRFTISWDIAENTVYLQMNSLNSED TTVYYCNSGPFYWGQGTQVTVSS



서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 2	9F3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIPISEQMGWYRQAPGKQRELVAALTSGG RANYADSVKGRFTISGDNVRNMVYQLQMNSLKPEDTAIYYCSAGRFKGDYAQRSGM DYWGKGTLVTVSS
서열 번호 3	7H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAFSGTITYTDFLMSWYRQAPGKQRTVVASISSDG RTSYADSVRGRFTISGENGKNTVYQLQMNSLKLEDTAVYYCLGQSGVRAFWGQGT QVTVSS
서열 번호 4	3B4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSTSNINNMWYRQAPGKERELVAVITRGG YAIYLDVAVKGRFTISRDNANNAIYLEMNSLKPEDTAVYYCNADRVEGTSGGPQLR DYFGQGTQVTVSS
서열 번호 5	4A2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGINAMGWYRQAPGKQRELVAVISRGG STNYADSVKGRFTISRDNANTVSLQMNTLKPEDTAVYFCNARTYTRHDYWGQGT QVTVSS
서열 번호 6	12D1	QVRLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASISAFRLMSVRWYRQDPSKQREWVATIDQLG RTNYADSVKGRFAISKDSTRNTVYQLQMMLRPEDTAVYYCNAGGGPLGSRWLGR HWGQGTQVTVSS
서열 번호 7	3G1	QVRLVESGGGLVQAGESLRLSCAASGRPFISINTMGWYRQAPGKQRELVASISSSG DFTYTDVSKGRFTISRDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCNARTYLPFRFGSWG QGTQVTVSS
서열 번호 8	2A1	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVGSDFTEDAMAWYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLDVSRGRFTISRDIKKTVYQLQMDNLKPEDTGVIYCNSAPGAARNVWGQG TQVTVSS
서열 번호 9	6F3	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVGSDFTEDAMAWYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLDVSRGRFTISRDIYKTVYQLQMDNLKPEDTGVIYCNSAPGAARNVWGQG TQVTVSS
서열 번호 10	1H2	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYQLMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSRSGT LVTSS
서열 번호 11	3F2	QVQIVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGLTYSIVAVGWYRQAPGKEREMVADISPVG NTNYADSVKGRFTISKENAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCHIVRGWLDERP GPPIVYWGQGTQVTVSS
서열 번호 12	12C2	QVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGLTFGVYMEWFRQAPGKQREWVASHTSTG YVYYRDSVKGRFTISRDNASTVYQLQMNSLKPEDTAIYYCKANRGSYEYWGQGTQ VTSS
서열 번호 13	2D1	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASTTSSINSMWYRQAQKQREPVAVITDRGS TSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAIYTCVADWRGYWGQGTQV TVSS
서열 번호	6H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSRYAMGWFRQAPGKERQFVAISRSG

[0234]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
14		GTTRYSDSVKGRFTISRDNAAANTFYLMNNLRPDDTAVYYCNVRRRGWGRTLEYW GQGTQVTVSS
서열 번호 15	5D2	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSI FSPNAMIWHRQAPGKQREPVASINSSG STNYGDSVKGRFTVSRDIVKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCSYSDFRRGTYWGGQ TQVTVSS
서열 번호 16	7C4	QVQLVSGGGLVPSGGSLRLSCAASGATSAITNLGWYRRAPGVREMVARISVRE DKEDYEDSVKGRFTISRDNQNLVYLMNNLQPHDTAIYYCGAQRWGRGPGTTWG QGTQVTVSS
서열 번호 17	5F2	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFRI RVMRWYRQAPGTERDLVAVISGSS TYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNADDSGIARDYWGQGT QVTVSS
서열 번호 18	2C2	QVQLVSGGGLVQAGESRRLSCAVSGDTSKFAVGWYRQAPGAQRELLAWINNNG VGNTAESVKGRFTISRDNAKNTVYLMNNRLTPEDTDVYYCRFYRRFGINKNYWGQ GTQVTVSS
서열 번호 19	5G2	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGNKPMGWYRQAPGKQRELVAISSDG GSTRYAALVKGRFTISRDNAKNTVYLMQESLVAEDTAVYYCNALRTYYLNDPVVF SWGQGTQVTVSS
서열 번호 20	9H2	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLMNLSLTPEDTAVYYCNTYIPLRGTLDHYWG QGTQVTVSS
서열 번호 21	5D4	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTDRITTMGWYRQAPGKQRELVAISNRG TSNYANSVKGRFTISRDNAKNTVYLMNLSLKPEDTAVYYCNARKWGRNYWGQGTQ VTVSS
서열 번호 22	2A4	QVQLVSGGGLVQAGSLRLSCTASGRTIGINDMAWYRQAPGNQRELVAITTKGG TTDYADSVGRFTISRDNAKNTVYLMNLSLKPEDTAVYYCNTKREWAKDFEYWG QGTQVTVSS
서열 번호 23	7F1	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCAASAIGSINSMWYRQAPGKQREPVAVITDRGS TSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLMNLSLKPEDTAIY TCHVIADWRGYWGQGTQV TVSS
서열 번호 24	5C2	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWFRQAPGEERELVATINRGG STNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLMNNRLKPEDTAVYYCNTYI FYGGTLHDFWG QGTQVTVSS
서열 번호 25	2F4	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCTTSTTF SINSMWYRQAPGNQREPVAVITNRGT TSYADSVKGRFTISRDNARNTVYLMDSLKPEDTAIY TCHVIADWRGYWGQGTQV TVSS
서열 번호	2A2	QVQLVSGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGGSS

[0235]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
26		TTYADAVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT QVTVSS
서열 번호 27	11F3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTSTIDTMYWHRQAPGNERELVAYVTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TQVTVSS
서열 번호 28	10B3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLMNSLKPEDTAVYYCNTYIIPYGGTLHDFWG QGTQVTVSS
서열 번호 29	5H1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRG VVDYVESVKGRFTISRDNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAVASYWGQGTQVTVS S
서열 번호 30	MH1 (5H1 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRG VVDYVESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTVS S
서열 번호 31	MH2 (5H1 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWVRQAPGKLEWVSRISSRG VVDYVESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQGTLVTVS S
서열 번호 32	MH3 (10B3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNTYIIPYGGTLHDFWG QGTLVTVSS
서열 번호 33	MH4 (10B3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNTYIIPYGGTLHDFWG QGTLVTVSS
서열 번호 34	MH5 (10B3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWVRQAPGKLEWVSFISSGG STNVRDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNTYIIPYGGTLHDFWG QGTLVTVSS

[0236]



서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 35	MH6-GG (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAIVYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGG
서열 번호 36	MH7-GG (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGKERELVAIVYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGG
서열 번호 37	MH8-GG (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGKLEWVSVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGG
서열 번호 38	MH9 (11F3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVSGRTSTIDTMWHRQAPGNERELVAVYTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TLVTVS
서열 번호 39	MH10 (11F3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSTIDTMWHRQAPGKERELVAVYTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TLVTVSS
서열 번호 40	MH11 (11F3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTSTIDTMWVRQAPGKLEWVSVYTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TLVTVSS
서열 번호 41	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	ESGGGLV

[0237]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 42	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	LSC
서열 번호 43	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	GRF
서열 번호 44	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	VTVSS
서열 번호 45	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	QLVESGGG
서열 번호 46	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	GGSLRLSCAASG
서열 번호 47	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	ASG
서열 번호	MSLN 결합	RQAPG

[0238]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
48	도메인의 예시적인 보존된 영역	
서열 번호 49	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
서열 번호 50	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	WGQGTLLTVSS
서열 번호 51	MSLN 결합 도메인의 예시적인 CDR1	GRTFSVRGMA
서열 번호 52	MSLN 결합 도메인의 예시적인 CDR2	INSSGSTNYG
서열 번호 53	MSLN 결합 도메인의 예시적인 CDR3	NAGGGPLGSR
서열 번호 54	MSLN 결합 도메인의 예시적인 CDR1	GGDWSANFMY

[0239]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 55	MSLN 결합 도메인의 예시적인 CDR2	ISSGGSTNVR
서열 번호 56	MSLN 결합 도메인의 예시적인 CDR3	NADTIGTARD
서열 번호 57	메소텔린 단백질 서열	MALPTARPLLGSCGTPALGSLFLFLFSLGWVQPSRTLAGE TGQEAAPLDGVLANP PNISLSLSPRQLLGFP CAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSE PPEDLDALPLDLLFLNPD AFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLPA ALACWGVRSLLSEADVRA LGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRLVSCPGPLDQDQQ EAARAALQGGGPPYGF PSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGI VAAWRQRS SRDP SWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLI FYKKWELEACVDAA LLATQMDRVNAI PFTYEQLDVLKHKLDELYPQGY P ESVIQHLGYLFLKMSPEDIR KWNVT SLET LKALLEVNKGHEMSPQAPRRPLPQVATLIDRFVKGRQLDKDTLDT LTAFYPGYLCSLSPEELSSVFPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNM NGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKL LGPHVEGLKA EERHRPVRDWILRQRQDDLDLTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEAL SGTPCLLGP GPVLTVLALLLASTLA
서열 번호 58	9B1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSVRGMAWYRQAGNNRALVATMNP DGF PNYADAVKGRFTISWDIAENTVYLQMNSLNSEDTTVYYCNSGPFYWGQGTQVTVSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSRSSQGT LVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGTVTLT CGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLA PGTPARFSGSLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLTVLHHH HHH
서열 번호 59	9F3 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIPIEQMGWYRQAPGKQRELVAALTS GG RANYADSVKGRFTISGDNVRNMVYLQMNSLKP EDTAIYYCSAGRFGDYAQRSGM DYWGKGT LVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLRSSQGT LVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK

[0240]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGG SGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQ APRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 60	7H2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAFSGTTYTFDLMSWYRQAPGKQRTVVASISSDG RTSYADSVRGRFTISGENGKNTVYLMNSLKLEDTAVYYCLGQRSGVRAFWGQGT QVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA FGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSG GGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG GTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
서열 번호 61	3B4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAGSTSNINNMWYRQAPGKERELVAVITRGG YAIYLDVAVKGRFTISRDNANNAIYLEMNSLKPEDTAVYVCNADRVEGTSGGPQLR DYFQGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGG SGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQ APRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 62	4A2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGINAMGWYRQAPGKQRELVAVISRGG STNYADSVKGRFTISRDNANTVSLQMNLTLPEDTAVYFCNARTYTRHDYWGQGT QVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA FGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSG GGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG GTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
서열 번호 63	12D1 TriTAC	QVRLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASISAFRLMSVRWYRQDPSKQREWVATIDQLG RTNYADSVKGRFAISKDSTRNTVYLMNMLRPEDTAVYYCNAGGGPLGSRWLRGR

[0241]



서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		HWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSG GGGSGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA PRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 64	3G1 TriTAC	QVRLVESGGGLVQAGESLRSLSCAASGRPFISINTMGWYRQAPGKQRELVASISSG DFTYTDVSKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNARRTYLPRRFGSWG QGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGG SGGGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 65	2A1 TriTAC	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSIGSDFTEDAMAWYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLDVSRGRFTISRDIYKKTVYLQMDNLKPEDTGVYYCNSAPGAARNVWGQG TQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGSG GGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
서열 번호 66	6F3 TriTAC	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSIGSDFTEDAMAWYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLDVSRGRFTISRDIYKKTVYLQMDNLKPEDTGVYYCNSAPGAARNVWGQG TQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGSG GGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLI GGGSGTQVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLI

[0242]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
서열 번호 67	1H2 TriTAC	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLRSSQGT LVTSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLRSSQGT LVTSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTSSGGGGSGGGSGG GGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH
서열 번호 68	3F2 TriTAC	QVQIVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGLTYSIVAVGWYRQAPGKEREMVADISPVG NTNYADSVKGRFTISKENAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCHIVRGWDERPGPGP IVYWGGTQTVTSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSSF GMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLRSSQGT LVTSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTSSGGG SGGGSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPG QAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRW VFGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 69	12C2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGLTFGVYMEWFRQAPGKQREWVASHTSTG YVYYRDSVKGRFTISRDNAKSTVYLQMNSLKPEDTAIYYCKANRGSYEYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLRSSQGT LVTSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTSSGGGGSGGGSGG GGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH
서열 번호 70	2D1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASTTSSINSMWYRQAQGKQREPVAVITDRGS TSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYTCVHVIADWRGYWGQGTQV TVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT

[0243]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		IGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGSGGG GSQT VVTQEP SLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGKLT V LHHHHHH
서열 번호 71	6H2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSRYAMGWFRQAPGKERQFVAISRSG GTRYSDSVKGRFTISRDNAAANTFYLMNNLRPDDTAVYYCNVRRRGWGRTLEYW GQGTQVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSRLSCAASGFTFSSFGMSW VRQAPGKGLEWVSSIISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSQT VVTQEP SLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GKLT V LHHHHHHH
서열 번호 72	5D2 TriTAC	QVQLGESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSI FSPNAMIWHRQAPGKQREFVASINSSG STNYGDSVKGRFTVSRDIVKNTMYLQMNLSKPEDTAVYYCSYSDFRRTQYWGQG TQVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSSIISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH
서열 번호 73	7C4 TriTAC	QVQLVESGGGLVPSGGSLRLSCAASGATSAITNLGWYRRAPGQVREMVARISVRE DKEDYEDSVKGRFTISRDNQNLVYLQMNLLQPHDTAIYYCGAQRWGRGPGTTWG QGTQVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSIISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGT LVT VSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVT VSSGGGGSGGG GGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGT VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLT V LHHHHHH

[0244]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 74	5F2 TriTAC	<p>QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFRIRVMRWYRQAPGTERDLVAVISGSS          TTYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNADDSGIARDYWGQGT          QVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA          PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY          CTIGGSLSRSSQGT LVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG          FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA          YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVS SGGGSGGGGSG          GGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG          GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKL          TVLHHHHHH</p>
서열 번호 75	2C2 TriTAC	<p>QVQLVESGGGLVQAGESRRLSCAVSGDTSKFKAVGWYRQAPGAQRELLAWINNSG          VGNTAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNRLTPEDTVYYCRFYRRFGINKNYWGQ          GTQVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR          QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV          YYCTIGGSLSRSSQGT LVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAA          SGTFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN          TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVS SGGGSGGGG          SGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGL          IGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGKT          KLTVLHHHHHH</p>
서열 번호 76	5G2 TriTAC	<p>QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGNKPWGWRQAPGKQRELVAVISDGG          GSTRYAALVKGRFTISRDNAKNTVYLQMESLVAEDTAVYYCNALRTYYLNDPVVF          SWGQGTQVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGM          SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE          DTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL          SCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR          DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVS SGGGSG          GGGSGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA          PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVF          GGGTKLTVLHHHHHH</p>
서열 번호 77	9H2 TriTAC	<p>QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG          STNVRDSVKGRFVS RDSAKNIVYLQMNSLTPEDTAVYYCNTYIPLRGT LHDYWG          QGTQVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV          RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA          VYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVS SGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA          ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK          NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVS SGGGSGGG</p>

[0245]



서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		GSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 78	5D4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRSLSCVASGRTDRITTMGWYRQAPGKQRELVAITISNRG TSNYANSVKGRFTISRDNANTVYLQMNLSKPEDTAVYYCNARKWGRNYWGQGTQ VTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLSRPEDTAVYYC TIGGSLRSQQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLT VLHHHHHH
서열 번호 79	2A4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQARGSLRSLSCTASGRTIGINDMAWYRQAPGNQRELVAITIKGG TTDYADSVDRFTISRDNANTVYLQMNLSKPEDTAVYYCNTKREWAKDFEYWG QGTQTVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLSRPEDTA VYYCTIGGSLRSQQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGSGG GSGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTFKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 80	7F1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRSLSCAASAIGSINSMSWYRQAPGKQREPVAVITDRGS TSYADSVKGRFTISRDNANTVYLQMNLSKPEDTAIYTCVHADIWRGYWGQGTQV TVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLSRPEDTAVYYCT IGGSLRSQQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGGTKLTV LHHHHHH
서열 번호 81	5C2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRSLSCAASGSTSSINTMYWFRQAPGEERELVATINRGG STNVRDSVKGRFVSIRDSAKNIVYLQMNRLKPEDTAVYYCNTYI PYGGTLHDFWG QGTQTVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLSRPEDTA

[0246]



서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		VYYCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGG GGGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 82	2F4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTTSTTFSINMSWYRQAPGNQREPVAVITNRGT TSYADSVKGRFTISRDNARNTVYLQMDSLKPEDTAIYTCCHIADWRGYWGQGTQV TVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGG GSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTV LHHHHHH
서열 번호 83	2A2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAASGTFISIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT QVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGSG GGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
서열 번호 84	11F3 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTSTIDTMWHRQAPGNERELVAVVTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNLSKPEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TQVTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLSRPEDTAVY YCTIGGSLSRSSQGTLLTVSSGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGG GGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTK LTVLHHHHHH

[0247]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 85	10B3 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLQMNSLKPEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWG QGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGG SGGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 86	5H1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKQRELVARISGRG VVDYVESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVASYWGGTQVTVS SGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTTLTVSSGGGSGGGSGGGGSGQ TVVTQEPSTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHH HHHH
서열 번호 87	예시적인 링커 서열	(GS) n
서열 번호 88	예시적인 링커 서열	(GGS) n
서열 번호 89	예시적인 링커 서열	(GGGS) n
서열 번호 90	예시적인 링커 서열	(GGSG) n
서열 번호 91	예시적인 링커 서열	(GGSGG) n
서열 번호 92	예시적인 링커	(GGGGS) n

[0248]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
	서열	
서열 번호 93	예시적인 링커 서열	(GGGG) n
서열 번호 94	예시적인 링커 서열	(GGG) n
서열 번호 95	예시적인 링커 서열	(GGGS) 4
서열 번호 96	예시적인 링커 서열	(GGGS) 3
서열 번호 97	소르타제 인식 도메인	LPETG
서열 번호 98	MH6T TriTAC	QVQLVESGGGVVQAGGSLTISCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGT LVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGG GGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG GTKFLVPGTPARFSGSLGGAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGKLT TVLHHHHHHH
서열 번호 99	GFP TriTAC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAG DRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFYWGQGTQ VTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGT LVTVSSGGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGG GGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIG GTKFLVPGTPARFSGSLGGAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGKLT VLHHHHHHH
서열 번호	TriTAC 74	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSSYYADA

[0249]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
100		VKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGRDT LYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGDSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSSTGAVTHGNYPNWV QQKPGQAPRGLIGGTVKLPAPGTPARFSGSLGGAALTLTSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 101	TriTAC 75	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGT LVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSG GGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTVKLPAPGTPARFSGSLGGAALTLTSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
서열 번호 102	항-MSLN- MH6T	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSS
서열 번호 103	MH6 (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSS
서열 번호 104	MH7 (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGKERELVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSS
서열 번호 105	MH8 (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGKLEWVSVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSS

[0250]

본 발명의 예시적인 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 CDR 에 대한 서열 표

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질/TriTAC	CDR1 서열
106	9B1	GRTFSVRGMA
107	9F3	GSIPSIEQMG
108	7H2	GTTYTFDLMS
109	3B4	GSTSNINNMR
110	4A2	GSTFGINAMG
111	12D1	ISAFRLMSVR
112	3G1	GRPFSINTMG
113	2A1	GSDFTEADAMA
114	6F3	GSDFTEADAMA
115	1H2	GFTFSSFGMS
116	3F2	GLTYSIVAVG
117	12C2	GLTFGVYGME
118	2D1	TTSSINSMS
119	6H2	GRTLSRYAMG
120	5D2	GSIFSPNAMI
121	7C4	GATSAITNLG
122	5F2	GSTFRIRVMR
123	2C2	GDTSKFKAVG
124	5G2	GSTFGNKPMG
125	9H2	GSTSSINTMY
126	5D4	GRTDRITTMG
127	2A4	GRTIGINDMA
128	7F1	AIGSINSMS
129	5C2	GSTSSINTMY
130	2F4	TTFSINSMS
131	2A2	GSTFSIRAMR
132	11F3	GRTSTIDTMY
133	10B3	GSTSSINTMY
134	MH1	GGDWSANFMY
135	MH2	GGDWSANFMY
136	MH3	GSTSSINTMY
137	MH4	GSTSSINTMY
138	MH5	GSTSSINTMY
139	MH6	GSTFSIRAMR
140	MH7	GSTFSIRAMR
141	MH8	GSTFSIRAMR
142	MH9	GRTSTIDTMY
143	MH10	GRTSTIDTMY
144	MH11	GRTSTIDTMY

[0251]



본 발명의 예시적인 메소텐린 결합 삼중 특이적 단백질의 CDR2 에 대한 서열 표

서열 번호	예시적인 삼중 특이적 단백질/TriTAC	CDR2 서열
145	9B1	TMNPDGFPNYADAVKGRFT
146	9F3	ALTSGGRANYADSVKGRFT
147	7H2	SISSDGRTSYADSVRGRFT
148	3B4	VITRGGYAIYLDVAVKGRFT
149	4A2	VISRGGSTNYADSVKGRFT
150	12D1	TIDQLGRTNYADSVKGRFA
151	3G1	SISSSGDFTYTDVSVKGRFT
152	2A1	FVSKDGRILYLDVVRGRFT
153	6F3	FVSKDGRILYLDVVRGRFT
154	1H2	SISGSGSDTLYADSVKGRFT
155	3F2	DISPVGNTNYADSVKGRFT
156	12C2	SHTSTGYVYRDSVKGRFT
157	2D1	VITDRGSTSYADSVKGRFT
158	6H2	AISRSGGTTRYSDSVKGRFT
159	5D2	SINSSGSTNYGDSVKGRFT
160	7C4	RISVREDKEDYEDSVKGRFT
161	5F2	VISGSSTYYADSVKGRFT
162	2C2	WINNSGVGNTAESVKGRFT
163	5G2	VISSDGGSTRYAALVKGRFT
164	9H2	FISSGGSTNVRDSVKGRFS
165	5D4	TISNRGTSNYANSVKGRFT
166	2A4	TIITKGGTTDYADSVDRFT
167	7F1	VITDRGSTSYADSVKGRFT
168	5C2	TINRGGSTNVRDSVKGRFS
169	2F4	VITNRGTTSYADSVKGRFT
170	2A2	VIYGSSTYYADAVKGRFT
171	11F3	YVTSRGTSNVADSVKGRFT
172	10B3	FISSGGSTNVRDSVKGRFS
173	MH1	RISGRGVVDYVESVKGRFT
174	MH2	RISGRGVVDYVESVKGRFT
175	MH3	FISSGGSTNVRDSVKGRFT
176	MH4	FISSGGSTNVRDSVKGRFT
177	MH5	FISSGGSTNVRDSVKGRFT
178	MH6	VIYGSSTYYADAVKGRFT
179	MH7	VIYGSSTYYADAVKGRFT
180	MH8	VIYGSSTYYADAVKGRFT
181	MH9	YVTSRGTSNVADSVKGRFT
182	MH10	YVTSRGTSNVADSVKGRFT
183	MH11	YVTSRGTSNVADSVKGRFT

[0252]

본 발명의 예시적인 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 CDR3 에 대한 서열 표

서열 번호	예시적인 삼중 특이적 단백질/TriTAC	CDR3 서열
184	9B1	GPY
185	9F3	GRFKGDYAQRSGMDY
186	7H2	QRSGVRAF
187	3B4	DRVEGTSGGPQLRDY
188	4A2	RTYTRHDY
189	12D1	GGGPLGSRWLRGRH
190	3G1	RRTYLPRRFGS
191	2A1	APGAARNY
192	6F3	APGAARNV
193	1H2	GGSLSRSS
194	3F2	VRGWLDERP GPPIVY
195	12C2	NRGSY EY
196	2D1	IADWRGY
197	6H2	RRRGWGRTLEY
198	5D2	SDFRRGTQY
199	7C4	QRWGRGP GTT
200	5F2	DDSGIARDY
201	2C2	YRRFGINKNY
202	5G2	LRTYYLNDPVVFS
203	9H2	YIPLRGTLHDY
204	5D4	RKWGRNY
205	2A4	KRREWAKDFEY
206	7F1	IADWRGY
207	5C2	YIPYGGTLHDF
208	2F4	IADWRGY
209	2A2	DTIGTARDY
210	11F3	RTTSYPVDF
211	10B3	YIPYGGTLHDF
212	MH1	ASY
213	MH2	ASY
214	MH3	YIPYGGTLHDF
215	MH4	YIPYGGTLHDF
216	MH5	YIPYGGTLHDF
217	MH6	DTIGTARDY
218	MH7	DTIGTARDY
219	MH8	DTIGTARDY
220	MH9	RTTSYPVDF
221	MH10	RTTSYPVDF
222	MH11	RTTSYPVDF

[0253]

본 발명의 예시적인 MSLN 삼중 특이적 결합 단백질의 프레임워크 영역 1 (f1)

서열 번호	예시적인 삼중 특이적 단백질/TriTAC	프레임워크 1
223	9B1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
224	9F3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
225	7H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAFS
226	3B4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAS
227	4A2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
228	12D1	QVRLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
229	3G1	QVRLVESGGGLVQAGESLRLSCAAS
230	2A1	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVS
231	6F3	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVS
232	1H2	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS
233	3F2	QVQIVESGGGLVQAGGSLRLSCVAS
234	12C2	QVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAAS
235	2D1	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
236	6H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
237	5D2	QVQLGESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
238	7C4	QVQLVESGGGLVPSGGSLRLSCAAS
239	5F2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
240	2C2	QVQLVESGGGLVQAGESRRLSCAVS
241	5G2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
242	9H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
243	5D4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAS
244	2A4	QVQLVESGGGLVQARGSLRLSCTAS
245	7F1	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
246	5C2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
247	2F4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTTS
248	2A2	QVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAAS
249	11F3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAS
250	10B3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
251	MH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
252	MH2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
253	MH3	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS
254	MH4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
255	MH5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
256	MH6	QVQLVESGGGVVQAGGSLRLSCAAS
257	MH7	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS
258	MH8	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAAS
259	MH9	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAS
260	MH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
261	MH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS

[0254]

본 발명의 예시적인 MSLN 삼중 특이적 결합 단백질의 프레임워크 영역 2 (f2)

서열 번호	예시적인 삼중 특이적 단백질/TriTAC	프레임워크 2
262	9B1	WYRQAGNNRALVA
263	9F3	WYRQAPGKQRELVA
264	7H2	WYRQAPGKQRTVVA
265	3B4	WYRQAPGKERELVA
266	4A2	WYRQAPGKQRELVA
267	12D1	WYRQDPSKQREWVA
268	3G1	WYRQAPGKQRELVA
269	2A1	WYRQASGKERESVA
270	6F3	WYRQASGKERESVA
271	1H2	WVRQAPGKGLEWVS
272	3F2	WYRQAPGKEREMVA
273	12C2	WFRQAPGKQREWVA
274	2D1	WYRQAQGKQREPVA
275	6H2	WFRQAPGKERQFVA
276	5D2	WHRQAPGKQREPVA
277	7C4	WYRRAPGQVREMVA
278	5F2	WYRQAPGTERDLVA
279	2C2	WYRQAPGAQRELLA
280	5G2	WYRQAPGKQRELVA
281	9H2	WYRQAPGKERELVA
282	5D4	WYRQAPGKQRELVA
283	2A4	WYRQAPGNQRELVA
284	7F1	WYRQAPGKQREPVA
285	5C2	WFRQAPGEERELVA
286	2F4	WYRQAPGNQREPVA
287	2A2	WYRQAPGTERDLVA
288	11F3	WHRQAPGNERELVA
289	10B3	WYRQAPGKERELVA
290	MH1	WYRQAPGKQRELVA
291	MH2	WVRQAPGKGLEWVS
292	MH3	WYRQAPGKERELVA
293	MH4	WYRQAPGKERELVA
294	MH5	WVRQAPGKGLEWVS
295	MH6	WYRQAPGTERDLVA
296	MH7	WYRQAPGKERELVA
297	MH8	WVRQAPGKGLEWVS
298	MH9	WHRQAPGNERELVA
299	MH10	WHRQAPGKERELVA
300	MH11	WVRQAPGKGLEWVS

[0255]



본 발명의 예시적인 MSLN 삼중 특이적 결합 단백질의 프레임워크 영역 3 (f3)

서열 번호	예시적인 삼중 특이적 단백질/TriTAC	프레임워크 3
301	9B1	ISWDIAENTVYVYLMNSLNSEDVVYYCNS
302	9F3	ISGDNVRNMVYVYLMNSLKPEDTAIYYCSA
303	7H2	ISGENGKNTVYVYLMNSLKLIEDTAVYYCLG
304	3B4	ISRDNANNAIYVYLMNSLKPEDTAVYYCNA
305	4A2	ISRDNAENTVSLQMNLTLPEDTAVYFCNA
306	12D1	ISKDSTRNTVYVYLMNMLRPEDTAVYYCNA
307	3G1	ISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNA
308	2A1	ISRDIDKKTVYVYVMDNLKPEDTGYYCNS
309	6F3	ISRDIIKKTVYVYVMDNLKPEDTGYYCNS
310	1H2	ISRDNAKNTLYVYLMNSLRPEDTAVYYCTI
311	3F2	ISKENAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCHI
312	12C2	ISRDNAKSTVYVYLMNSLKPEDTAIYYCKA
313	2D1	ISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAIYTCHV
314	6H2	ISRDNAANTFYVYLMNNLRPDDTAVYYCNC
315	5D2	VSRDIVKNTMYVYLMNSLKPEDTAVYYCSY
316	7C4	ISRDNTQNLVYVYLMNNLQPHDTAIYYCGA
317	5F2	ISRDNAKNTLYVYLMNNLKPEDTAVYYCNA
318	2C2	ISRDNAKNTVYVYLMNRLTPEDTDVYYCRF
319	5G2	ISRDNAKNTVYVYLMESLVAEDTAVYYCNA
320	9H2	VSRDSAKNIVYVYLMNSLTPEdTAVYYCNT
321	5D4	ISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNA
322	2A4	ISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNT
323	7F1	ISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAIYTCHV
324	5C2	VSRDSAKNIVYVYLMNRLKPEDTAVYYCNT
325	2F4	ISRDNARNTVYVYVMDSLKPEDTAIYTCHV
326	2A2	ISRDNAKNTLYVYLMNNLKPEDTAVYYCNA
327	11F3	ISRDNAKNTAYVYLMNSLKPEDTAVYYCSV
328	10B3	VSRDSAKNIVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNT
329	MH1	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCAV
330	MH2	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCAV
331	MH3	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCNT
332	MH4	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCNT
333	MH5	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCNT
334	MH6	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCNA
335	MH7	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCNA
336	MH8	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCNA
337	MH9	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCSV
338	MH10	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCSV
339	MH11	ISRDNSKNTLYVYLMNSLRAEDTAVYYCSV

[0256]



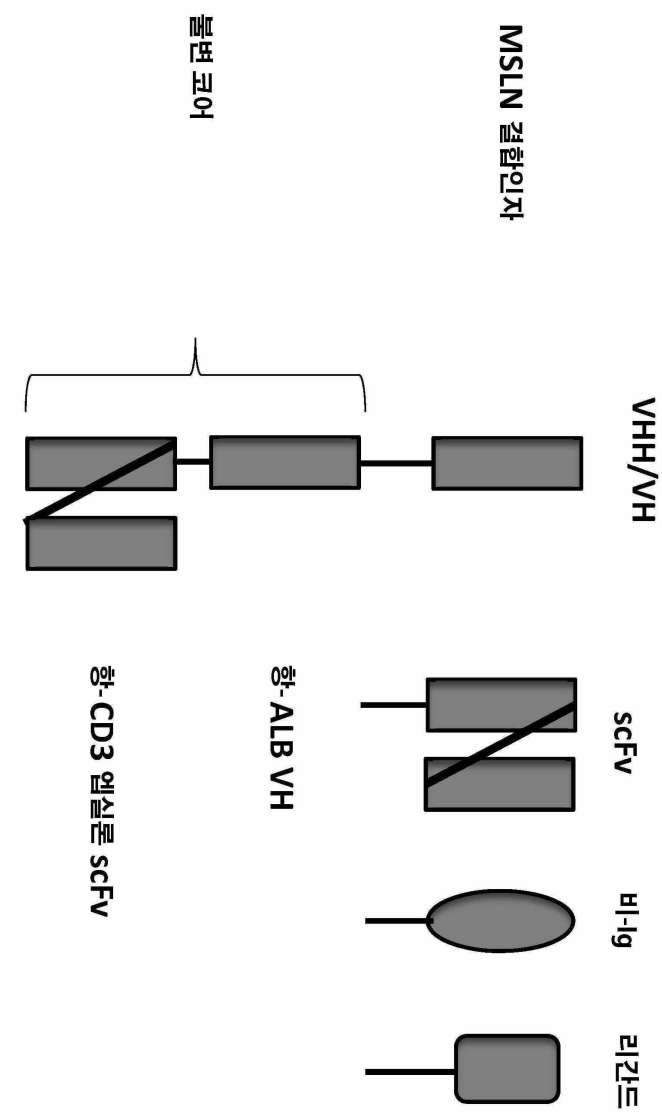
본 발명의 예시적인 MSLN 삼중 특이적 결합 단백질의 프레임워크 영역 4 (f4)

서열 번호	예시적인 삼중 특이적 단백질/TriTAC	프레임워크 4
340	9B1	WGQGTQVTVSS
341	9F3	WGKGTLVTVSS
342	7H2	WGQGTQVTVSS
343	3B4	FGQGTQVTVSS
344	4A2	WGQGTQVTVSS
345	12D1	WGQGTQVTVSS
346	3G1	WGQGTQVTVSS
347	2A1	WGQGTQVTVSS
348	6F3	WGQGTQVTVSS
349	1H2	QGTLVTVSS
350	3F2	WGQGTQVTVSS
351	12C2	WGQGTQVTVSS
352	2D1	WGQGTQVTVSS
353	6H2	WGQGTQVTVSS
354	5D2	WGQGTQVTVSS
355	7C4	WGQGTQVTVSS
356	5F2	WGQGTQVTVSS
357	2C2	WGQGTQVTVSS
358	5G2	WGQGTQVTVSS
359	9H2	WGQGTQVTVSS
360	5D4	WGQGTQVTVSS
361	2A4	WGQGTQVTVSS
362	7F1	WGQGTQVTVSS
363	5C2	WGQGTQVTVSS
364	2F4	WGQGTQVTVSS
365	2A2	WGQGTQVTVSS
366	11F3	WGQGTQVTVSS
367	10B3	WGQGTQVTVSS
368	MH1	WGQGTLVTVSS
369	MH2	WGQGTLVTVSS
370	MH3	WGQGTLVTVSS
371	MH4	WGQGTLVTVSS
372	MH5	WGQGTLVTVSS
373	MH6	WGQGTLVTVSSGG
374	MH7	WGQGTLVTVSSGG
375	MH8	WGQGTLVTVSSGG
376	MH9	WGQGTLVTVS
377	MH10	WGQGTLVTVSS
378	MH11	WGQGTLVTVSS

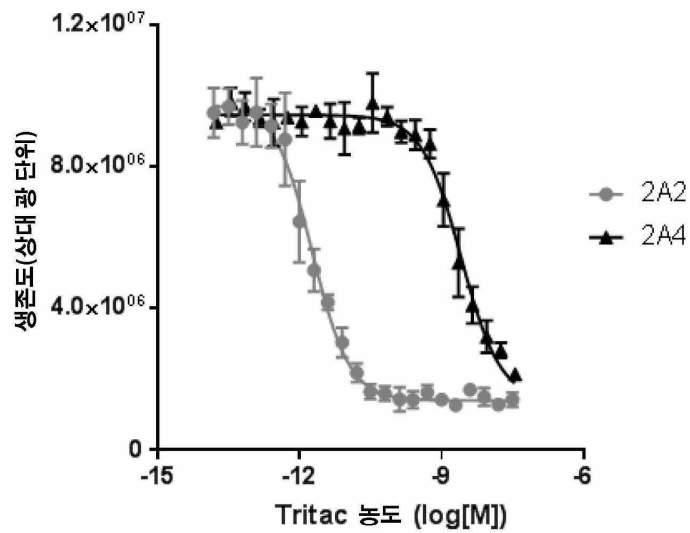
[0257]

도면

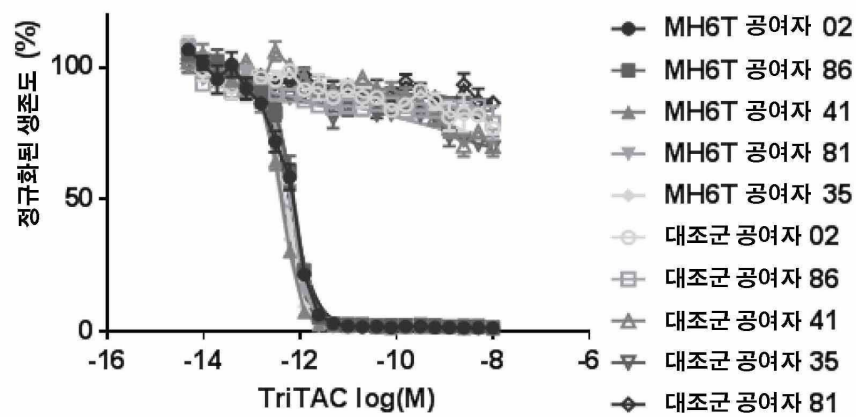
도면1



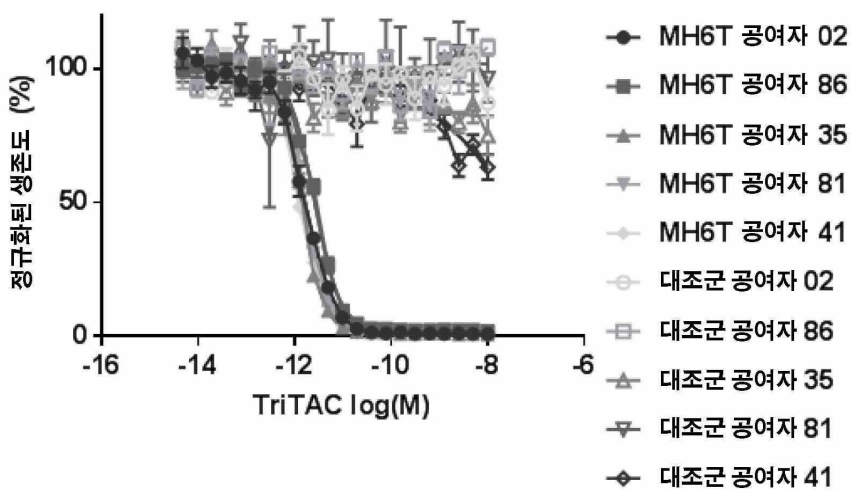
도면2



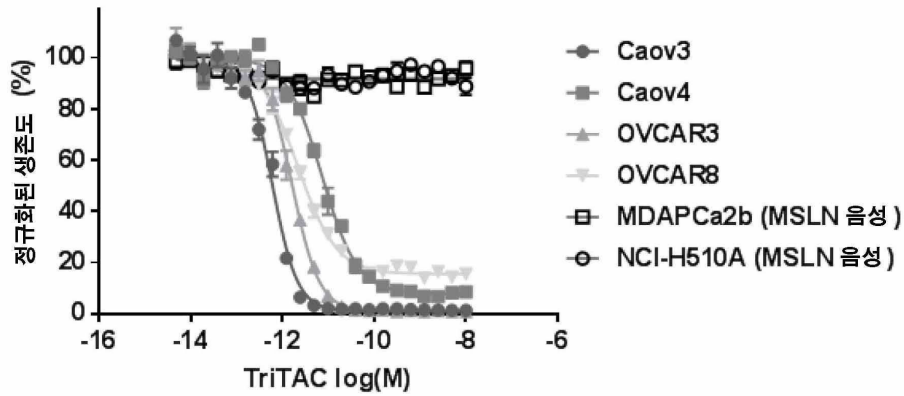
도면3



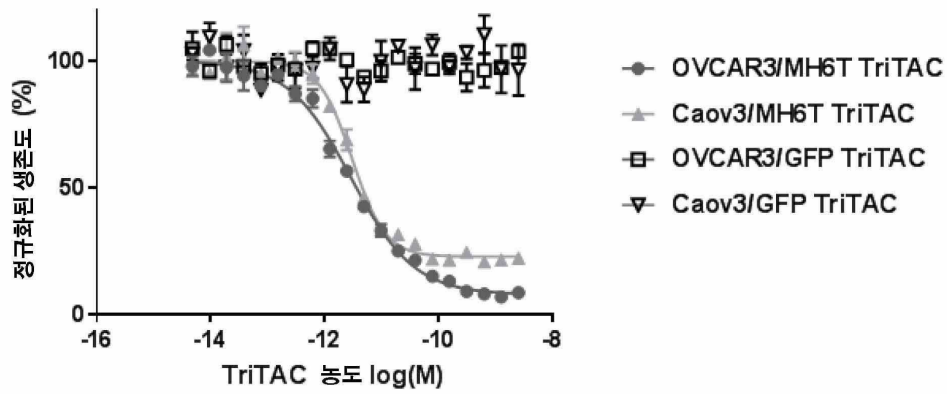
도면4



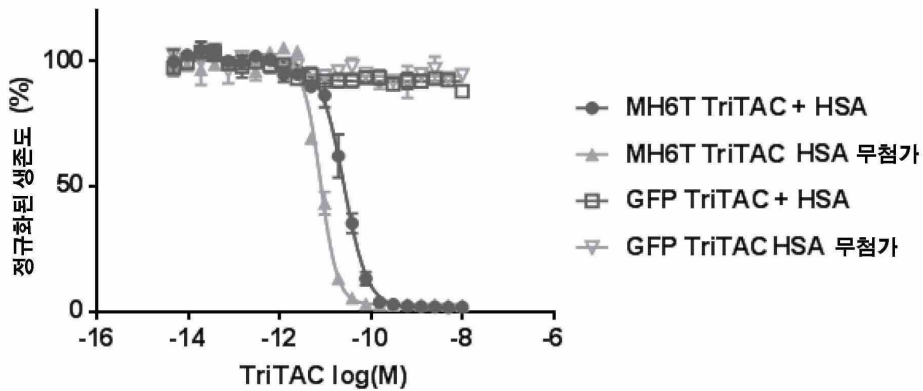
도면5



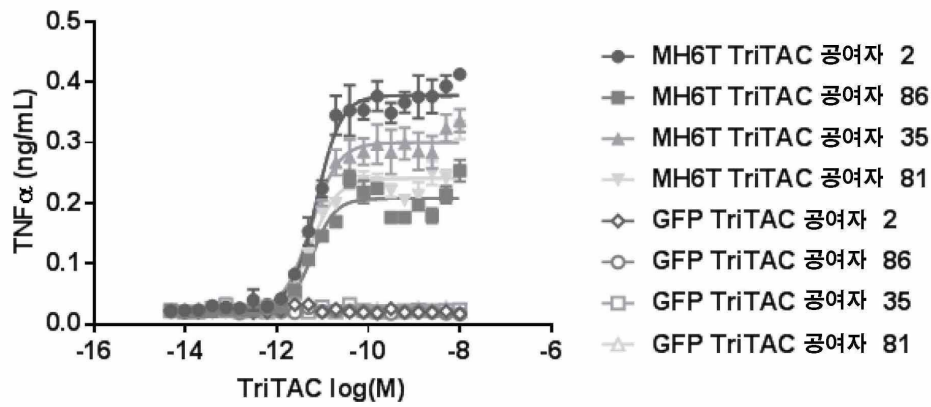
도면6



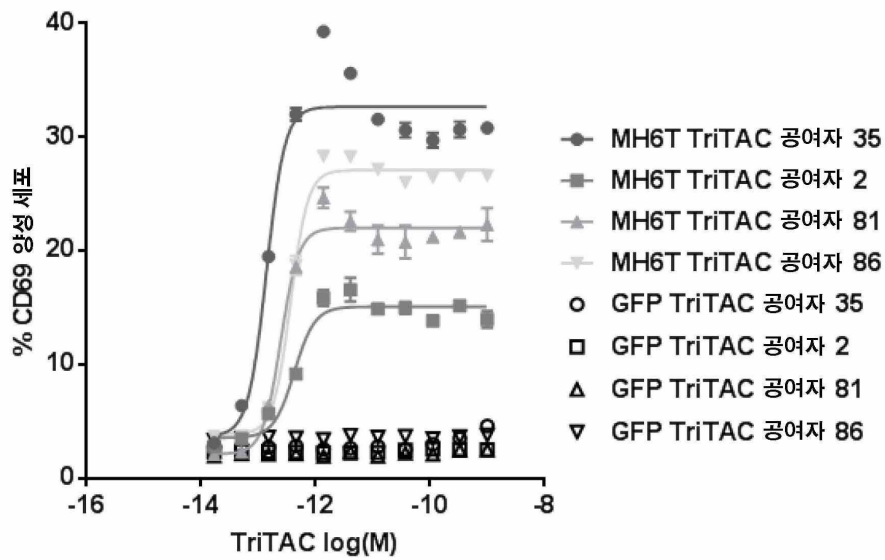
도면7



도면8

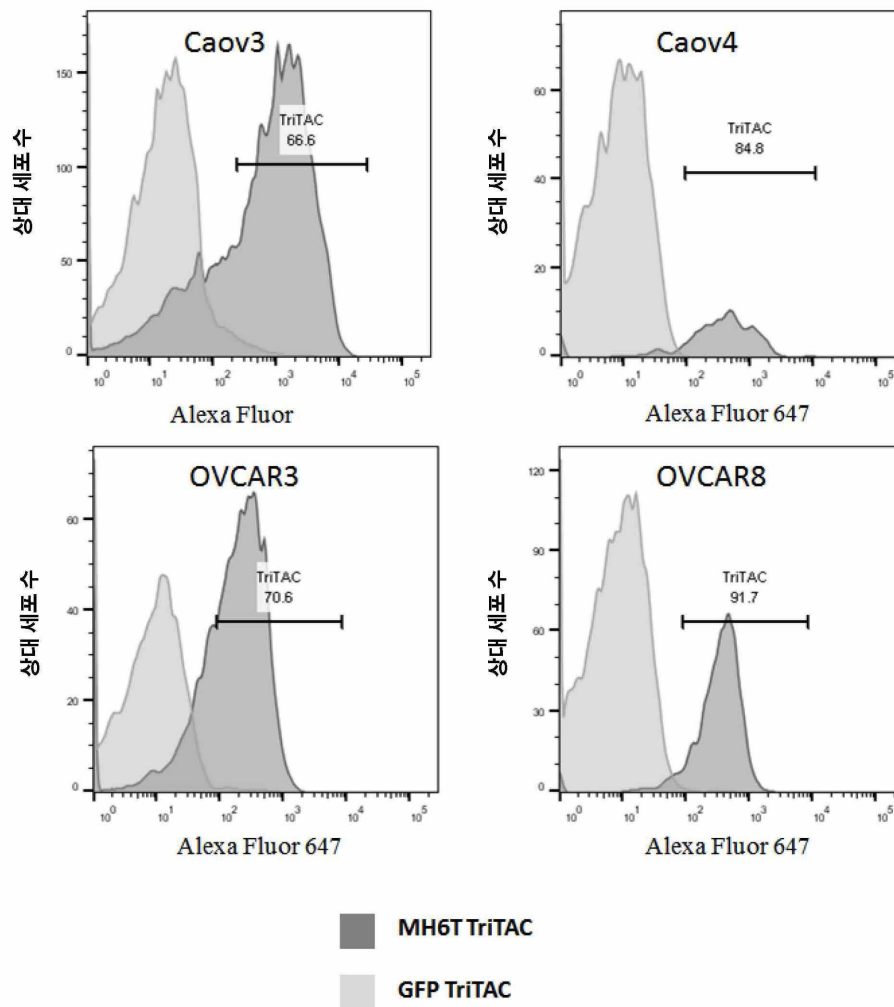


도면9

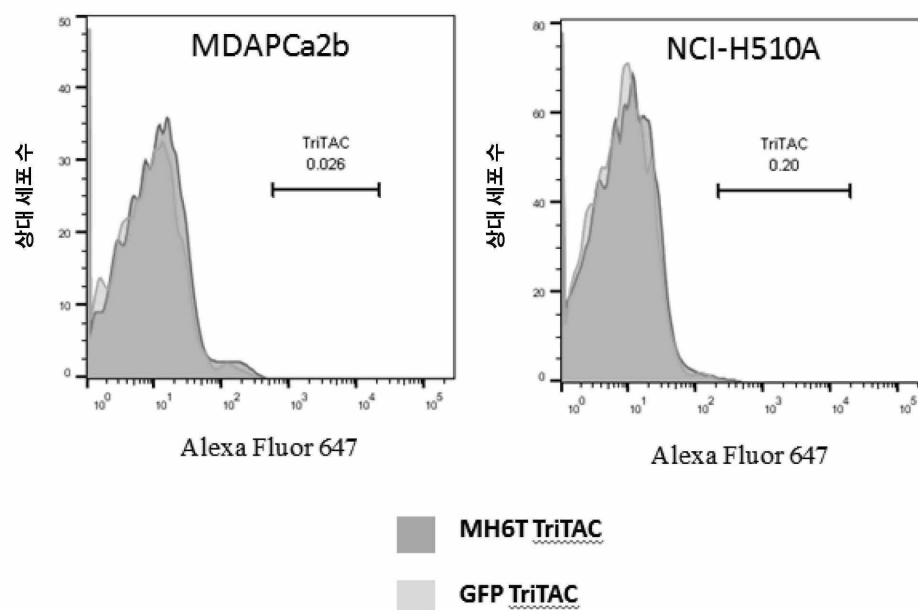




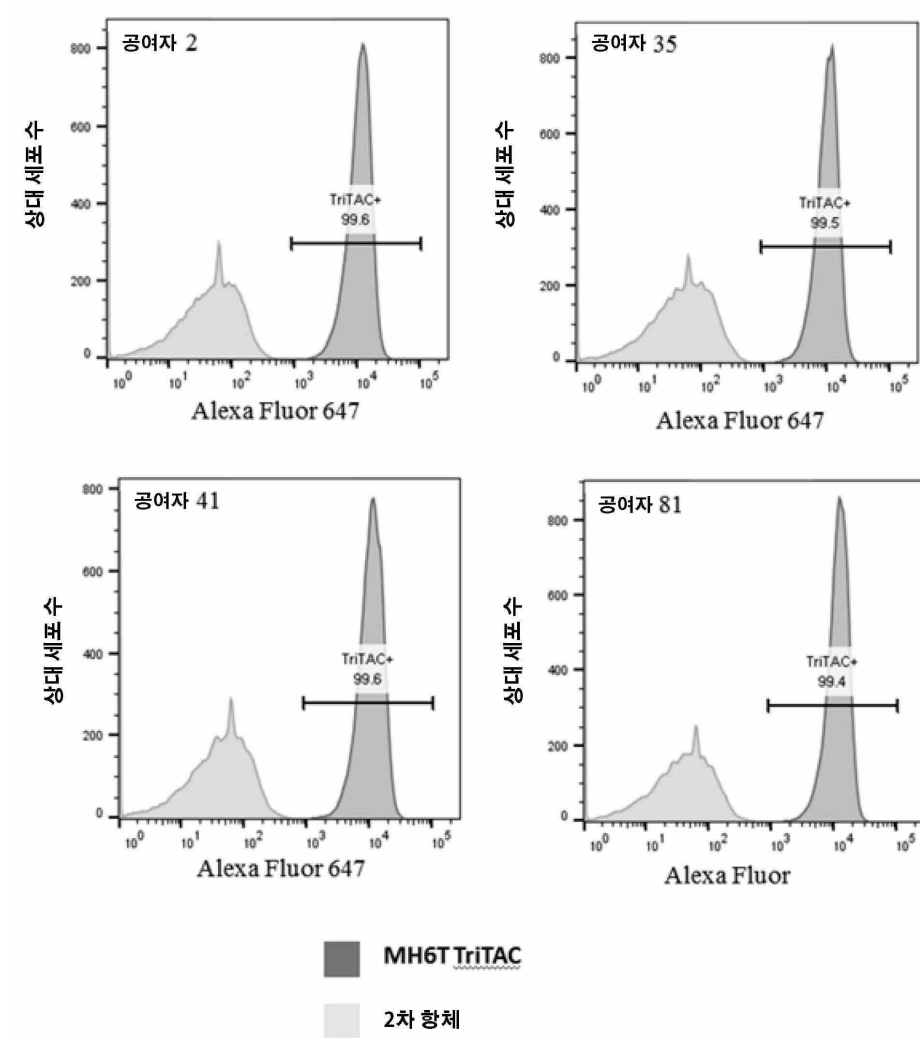
도면10a



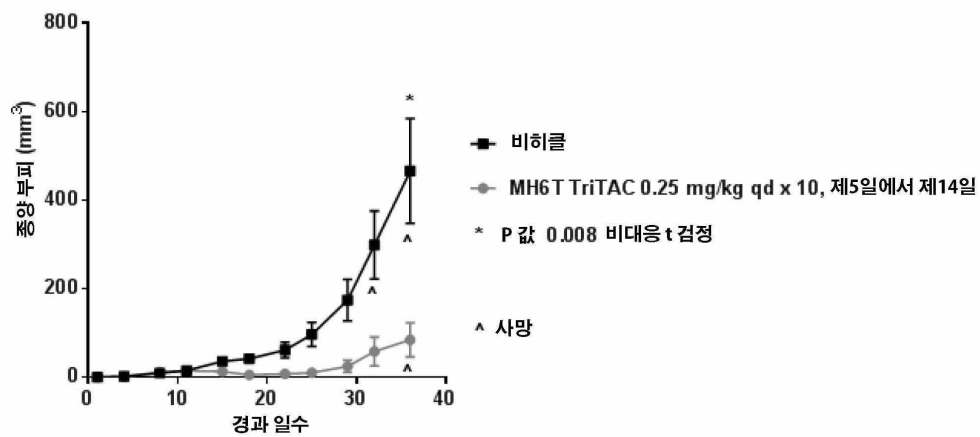
도면10b



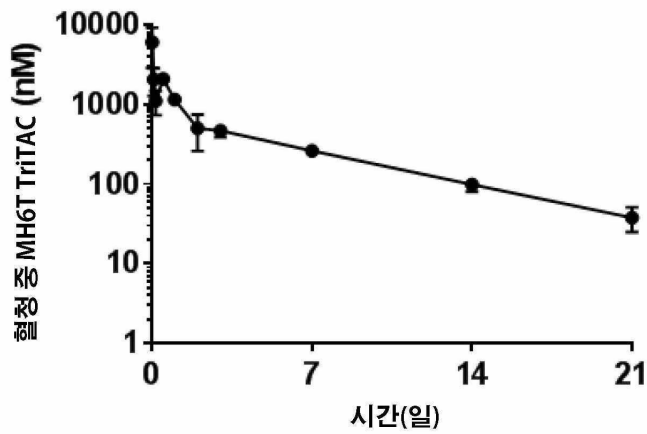
도면11



도면12



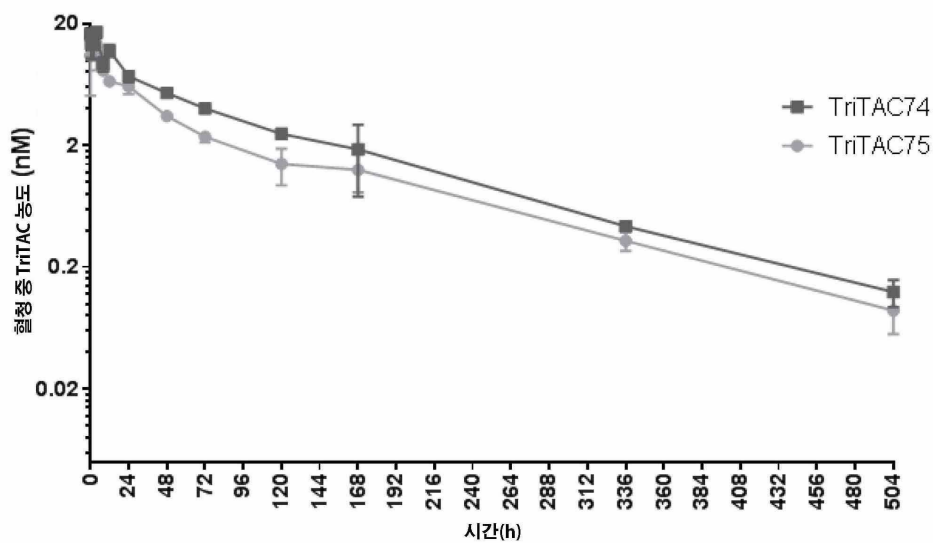
도면13



도면14

		TriTAC 75	TriTAC 74
친화도 측정값 (M)	Kd hu 종양 표적	5.9E-10	6.0E-10
	Kd cy 종양 표적	3.2E-09	
	Kd huCD3E	1.0E-08	5.2E-08
	Kd huALB	5.9E-09	6.5E-09
50% 시노 혈청에서의 결합 (M): MSD(ELISA 유사) 분석을 사용하여 측정됨	혈청 무첨가	1.4E-08	2.1E-08
	50% 시노 혈청	5.3E-09	3.0E-08
시노 혈청 중 안정성/HSA 변화 (M): SKOV3 TDCC를 사용하여 측정됨	미처리	2.3E-12	2.0E-11
	미처리 + huALB	1.3E-11	9.5E-11
	전처리 2일 37 시노 혈청	2.1E-12	6.8E-12
시노 혈청에서 혈청 중 안정성 및 활성 (M): OVCAR TDCC에 의해 측정됨, +/- 20% 시노 혈청에서 분석 실시	미처리	1.4E-12	1.6E-12
	미처리, 시노 혈청을 첨가하여 분석	4.1E-12	3.2E-11
	전처리 2일 37 시노 혈청, 시노 혈청을 첨가하여 분석	2.7E-12	1.9E-11

도면15



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> HARPOON THERAPEUTICS, INC.

<120> MSLN TARGETING TRISPECIFIC PROTEINS AND METHODS OF USE

<130> 47517-720.601

<140><141><150> 62/657,434

<151> 2018-04-13

<150> 62/505,747

<151> 2017-05-12

<160> 379

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 1

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

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

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

<210> 2

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2

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

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

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

35 40 45  
Ala Ala Leu Thr Ser Gly Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Val Arg Asn Met Val Tyr Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser

85 90 95  
Ala Gly Arg Phe Lys Gly Asp Tyr Ala Gln Arg Ser Gly Met Asp Tyr

100 105 110  
Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 3

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 3

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

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

20 25 30



Leu Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Thr Val Val  
35 40 45

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

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

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

Gly Gln Arg Ser Gly Val Arg Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 4

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 4

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

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

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

Ala Val Ile Thr Arg Gly Gly Tyr Ala Ile Tyr Leu Asp Ala Val Lys  
50 55 60

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

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

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

100 105 110  
Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120  
<210> 5  
<211> 116  
  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide  
<400> 5  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Gly Ile Asn  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
  
Ala Val Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Ser Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Asn  
85 90 95  
Ala Arg Thr Tyr Thr Arg His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 6  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 6

Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ala Phe Arg Leu Met  
 20 25 30  
 Ser Val Arg Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Ser Lys Gln Arg Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Asp Gln Leu Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Ala Ile Ser Lys Asp Ser Thr Arg Asn Thr Val Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Met Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85 90 95  
 Ala Gly Gly Gly Pro Leu Gly Ser Arg Trp Leu Arg Gly Arg His Trp

100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 7

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

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

Ala Arg Arg Thr Tyr Leu Pro Arg Arg Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 8

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

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

20 25 30

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

Ala Phe Val Ser Lys Asp Gly Lys Arg Ile Leu Tyr Leu Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

85 90 95

Asn Ser Ala Pro Gly Ala Ala Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 9

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Ser Asp Phe Thr Glu Asp  
20 25 30

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

Ala Phe Val Ser Lys Asp Gly Lys Arg Ile Leu Tyr Leu Asp Ser Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Asn Ser Ala Pro Gly Ala Ala Arg Asn Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 10

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 10

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

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



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

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

Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 11

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

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

Ile Val Arg Gly Trp Leu Asp Glu Arg Pro Gly Pro Gly Pro Ile Val  
100 105 110

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

<210> 12

<211

> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 12

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

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

Val Ser Ser  
115

<210> 13

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 14

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

100 105 110  
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 15

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 15

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

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

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

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

Tyr Ser Asp Phe Arg Arg Gly Thr Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Val Arg Glu Asp Lys Glu Asp Tyr Glu Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Gln Pro His Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Ala Gln Arg Trp Gly Arg Gly Pro Gly Thr Thr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 17

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

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

1 5 10 15

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

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

<210> 18

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 18

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

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

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



85 90 95  
Phe Tyr Arg Arg Phe Gly Ile Asn Lys Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ala Leu Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Asp Pro Val Val Phe Ser Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Tyr Ile Pro Leu Arg Gly Thr Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 21

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 22

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 22

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

Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

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

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

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

Thr Lys Arg Arg Glu Trp Ala Lys Asp Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Pro Val Ala

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln

65 70 75 80

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

<210> 26

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 26

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

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

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

<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 27

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

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

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

<210> 28

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 28

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

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

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

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

Thr Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 29

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Asp Trp Ser Ala Asn  
20 25 30

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

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

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

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

Val Ala Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
100 105 110

<210> 30

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 30

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Asp Trp Ser Ala Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 31

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 31

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Asp Trp Ser Ala Asn

20 25 30

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

35 40 45  
Ser Arg Ile Ser Gly Arg Gly Val Val Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys

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

<210> 32

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 32

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

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

115

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 34

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn  
                   20                    25                    30  
 Thr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
  
                   35                    40                    45  
 Ser Phe Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Val Arg Asp Ser Val Lys  
                   50                    55                    60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
                   85                    90                    95  
 Thr Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe Trp Gly Gln Gly

                  100                    105                    110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                  115

<210> 35

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 35

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

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

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val

                  35                    40                    45  
 Ala Val Ile Tyr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly  
                   50                    55                    60

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



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

Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly  
115

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 36

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

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

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

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

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

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

Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly  
115

<210> 37

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly

115

<210> 38

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Tyr Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val

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

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

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<

400> 39

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Thr Thr Ser Tyr Pro Val Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 41

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

1 5

<210> 42

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 42

Leu Ser Cys

1

<210> 43

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 43

Gly Arg Phe

1

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 44

Val Thr Val Ser Ser

1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 45

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 46

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

1 5 10

<210> 47

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 47

Ala Ser Gly

1

<210> 48

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 48

Arg Gln Ala Pro Gly

1 5

<210> 49

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 50

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 51

Gly Arg Thr Phe Ser Val Arg Gly Met Ala

1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 52

Ile Asn Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Gly

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 53

Asn Ala Gly Gly Gly Pro Leu Gly Ser Arg

1 5 10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 54

Gly Gly Asp Trp Ser Ala Asn Phe Met Tyr

1 5 10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 55

Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Val Arg

1 5 10

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 56

Asn Ala Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp

1 5 10

<210

> 57

<211> 630

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

1 5 10 15

Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys Leu

85 90 95

Ser Thr Glu Gln Leu Arg Cys Leu Ala His Arg Leu Ser Glu Pro Pro

100 105 110

Glu Asp Leu Asp Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Phe Leu Asn Pro

115 120 125

Asp Ala Phe Ser Gly Pro Gln Ala Cys Thr Arg Phe Phe Ser Arg Ile

130 135 140

Thr Lys Ala Asn Val Asp Leu Leu Pro Arg Gly Ala Pro Glu Arg Gln

145                      150                      155                      160  
 Arg Leu Leu Pro Ala Ala Leu Ala Cys Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu  
                          165                      170                      175  
 Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys Asp Leu  
  
                          180                      185                      190  
 Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu Leu Pro Arg Leu  
                          195                      200                      205  
 Val Ser Cys Pro Gly Pro Leu Asp Gln Asp Gln Gln Glu Ala Ala Arg  
                          210                      215                      220  
 Ala Ala Leu Gln Gly Gly Gly Pro Pro Tyr Gly Pro Pro Ser Thr Trp  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Val Ser Thr Met Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly  
  
                          245                      250                      255  
 Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg  
                          260                      265                      270  
 Gln Arg Ser Ser Arg Asp Pro Ser Trp Arg Gln Pro Glu Arg Thr Ile  
                          275                      280                      285  
 Leu Arg Pro Arg Phe Arg Arg Glu Val Glu Lys Thr Ala Cys Pro Ser  
                          290                      295                      300  
 Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys  
  
 305                      310                      315                      320  
 Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met  
                          325                      330                      335  
 Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu  
                          340                      345                      350  
 Lys His Lys Leu Asp Glu Leu Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val  
                          355                      360                      365  
 Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile  
  
                          370                      375                      380  
 Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu  
 385                      390                      395                      400

Val Asn Lys Gly His Glu Met Ser Pro Gln Ala Pro Arg Arg Pro Leu  
405 410 415  
Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly Gln  
420 425 430  
Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly Tyr  
435 440 445  
Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser Ser  
450 455 460  
Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg Gln  
465 470 475 480  
Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn  
485 490 495  
Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro  
500 505 510  
Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu  
515 520 525  
Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val  
530 535 540  
Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala  
545 550 555 560  
Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln  
565 570 575  
Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn  
580 585 590  
Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Met Gln Glu Ala Leu Ser Gly Thr  
595 600 605  
Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu  
610 615 620  
Leu Ala Ser Thr Leu Ala  
625 630

<210> 58

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Gly Asn Asn Arg Ala Leu Val Ala

35 40 45

Thr Met Asn Pro Asp Gly Phe Pro Asn Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Asn Ser Glu Asp Thr Thr Val Tyr Tyr Cys Asn Ser

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser  
 210 215 220  
 Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 225 230 235 240  
  
 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
 245 250 255  
 Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 260 265 270  
 Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 275 280 285  
 Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr  
 290 295 300  
  
 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser  
 305 310 315 320  
 Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr  
 325 330 335  
 Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile  
 340 345 350  
 Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 355 360 365  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln  
 370 375 380  
 Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr  
 385 390 395 400  
 Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn  
 405 410 415  
 Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu  
 420 425 430  
  
 Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser  
 435 440 445  
 Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln

450 455 460  
 Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg  
 465 470 475 480  
 Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His  
 485 490 495

His His

<210> 59

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 59

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

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

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val  
 130 135 140



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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 245 250 255  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 260 265 270  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr  
 275 280 285  
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp  
 305 310 315 320  
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
 325 330 335  
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 340 345 350  
 Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp  
 355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly  
 370 375 380  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

385                      390                      395                      400  
 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu  
                          405                      410                      415  
 Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn  
                          420                      425                      430  
  
 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly  
                          435                      440                      445  
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu  
                          450                      455                      460  
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp  
 465                      470                      475                      480  
 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe  
                          485                      490                      495  
  
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
                          500                      505                      510  
  
 <210> 60  
 <211> 504  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                          polypeptide  
 <400> 60  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Thr Thr Tyr Thr Phe Asp  
                          20                      25                      30  
  
 Leu Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Thr Val Val  
                          35                      40                      45  
 Ala Ser Ile Ser Ser Asp Gly Arg Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Arg  
                          50                      55                      60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Glu Asn Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65                      70                      75                      80

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

Gly Gln Arg Ser Gly Val Arg Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
115 120 125

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

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser  
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile  
165 170 175

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg  
180 185 190

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

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly  
210 215 220

Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser  
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala  
260 265 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln  
275 280 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr  
290 295 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr  
305 310 315 320

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

325 330 335  
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn  
 340 345 350  
  
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 355 360 365  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 370 375 380  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr  
 385 390 395 400  
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly  
 405 410 415  
  
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly  
 420 425 430  
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly  
 435 440 445  
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu  
 450 455 460  
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val  
 465 470 475 480  
  
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
 485 490 495  
 Val Leu His His His His His His  
 500  
  
 <210> 61  
 <211> 511  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide  
 <400> 61  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270  
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

275 280 285  
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

290 295 300  
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320  
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

325 330 335  
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

340 345 350  
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

355 360 365  
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

370 375 380  
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

385 390 395 400  
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu

405 410 415  
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

420 425 430  
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

435 440 445  
Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

450 455 460  
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp

465 470 475 480  
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

485 490 495  
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

500 505 510

<210> 62

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Thr Arg His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

165 170 175

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

180 185 190

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

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

260 265 270  
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln  
275 280 285  
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr  
290 295 300  
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr  
305 310 315 320  
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn

325 330 335  
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn  
340 345 350  
Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
355 360 365  
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
370 375 380  
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr

385 390 395 400  
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly  
405 410 415  
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly  
420 425 430  
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly



435 440 445  
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

450 455 460  
Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val  
465 470 475 480  
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
485 490 495  
Val Leu His His His His His His

500  
<210> 63  
<211> 510  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide  
<400> 63  
Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ile Ser Ala Phe Arg Leu Met  
20 25 30  
Ser Val Arg Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Ser Lys Gln Arg Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Thr Ile Asp Gln Leu Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

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

115                                      120                                      125  
 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
 130                                      135                                      140  
 Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 165                                      170                                      175  
 Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala  
 180                                      185                                      190  
  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr  
 195                                      200                                      205  
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 210                                      215                                      220  
 Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu  
 245                                      250                                      255  
  
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
 260                                      265                                      270  
 Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala  
 275                                      280                                      285  
 Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala  
 290                                      295                                      300  
 Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser  
 305                                      310                                      315                                      320  
  
 Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala  
 325                                      330                                      335  
 Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 340                                      345                                      350  
 Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala  
 355                                      360                                      365

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr  
385 390 395 400

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr  
405 410 415

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp  
420 425 430

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr  
435 440 445

Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu  
450 455 460

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu  
465 470 475 480

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly  
485 490 495

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
500 505 510

<210> 64

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 64

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

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

Thr Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

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

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

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
115 120 125

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
165 170 175

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr  
195 200 205

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr  
225 230 235 240

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu  
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp  
275 280 285

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

290                                      295                                      300  
  
 Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln  
                                     325                                      330                                      335  
 Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg  
                                     340                                      345                                      350  
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly  
                                     355                                      360                                      365  
  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
                                     370                                      375                                      380  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser  
                                     405                                      410                                      415  
 Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln  
                                     420                                      425                                      430  
  
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu  
                                     435                                      440                                      445  
 Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys  
                                     450                                      455                                      460  
 Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr  
                                     485                                      490                                      495  
  
 Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
                                     500                                      505  
  
 <210> 65  
 <211> 505  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 65

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Ser Asp Phe Thr Glu Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ser Ala Pro Gly Ala Ala Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly

340 345 350

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr

405 410 415

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

420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

435 440 445

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

450 455 460

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

465	470								475								480							
Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu								
				485				490				495												
Thr	Val	Leu	His	His	His	His	His	His																
500				505																				
<210> 66																								
<211> 505																								
<212> PRT																								
<213> Artificial Sequence																								
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																								
<400> 66																								
Gln	Val	Gln	Pro	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly									
1				5				10				15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Val	Ser	Gly	Ser	Asp	Phe	Thr	Glu	Asp									
20				25				30																
Ala	Met	Ala	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Ser	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Ser	Val									
35				40				45																
Ala	Phe	Val	Ser	Lys	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Leu	Tyr	Leu	Asp	Ser	Val									
50				55				60																
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Ile	Tyr	Lys	Lys	Thr	Val	Tyr									
65				70				75				80												
Leu	Gln	Met	Asp	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys									
85				90				95																
Asn	Ser	Ala	Pro	Gly	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln									
100				105				110																
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val									
115				120				125																
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Asn	Ser	Leu									
130				135				140																
Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe	Gly	Met									



145                      150                      155                      160  
 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser  
                                  165                      170                      175  
 Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
                                  180                      185                      190  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln  
                                  195                      200                      205  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile  
                                  210                      215                      220  
  
 Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu  
                                  245                      250                      255  
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys  
                                  260                      265                      270  
 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg  
                                  275                      280                      285  
  
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys  
                                  290                      295                      300  
 Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe  
 305                      310                      315                      320  
 Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn  
                                  325                      330                      335  
 Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly  
                                  340                      345                      350  
  
 Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
                                  355                      360                      365  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
                                  370                      375                      380  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu  
 385                      390                      395                      400

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr  
405 410 415

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro  
420 425 430

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro  
435 440 445

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala  
450 455 460

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys  
465 470 475 480

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
485 490 495

Thr Val Leu His His His His His His  
500 505

<210> 67

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 67

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

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

20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335  
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe

340 345 350  
Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

355 360 365  
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380  
Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val

385 390 395 400  
Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala

405 410 415  
Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln

420 425 430  
Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr

435 440 445  
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr

450 455 460  
Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu

465 470 475 480  
Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

485 490 495  
Leu His His His His His His

500

<210> 68

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 68

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

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

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly  
260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys  
275 280 285

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala  
305 310 315 320

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn  
325 330 335

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val  
340 345 350

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr  
355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly  
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val  
385 390 395 400

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr  
405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro  
420 425 430

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly  
435 440 445

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu  
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val  
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

500 505 510

<210> 69

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 69

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

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

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

180                      185                      190  
 Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn  
 195                      200                      205  
 Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly  
 210                      215                      220  
 Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly  
 245                      250                      255  
  
 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala  
 260                      265                      270  
 Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala  
 275                      280                      285  
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn  
 290                      295                      300  
 Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile  
 305                      310                      315                      320  
  
 Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu  
 325                      330                      335  
 Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe  
 340                      345                      350  
 Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 355                      360                      365  
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 370                      375                      380  
  
 Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val  
 385                      390                      395                      400  
 Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala  
 405                      410                      415  
 Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 420                      425                      430



Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr  
435 440 445

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr  
450 455 460

Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu  
465 470 475 480

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val  
485 490 495

Leu His His His His His His  
500

<210> 70

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 70

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Thr Ser Ser Ile Asn Ser  
20 25 30

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

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

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

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Thr Cys His Val  
85 90 95

Ile Ala Asp Trp Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro

275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly

340 345 350

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

355                      360                      365  
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
  
 370                      375                      380  
 Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser  
 385                      390                      395                      400  
 Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val  
 405                      410                      415  
 Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 420                      425                      430  
 Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro  
  
 435                      440                      445  
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu  
 450                      455                      460  
 Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp  
 465                      470                      475                      480  
 Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 485                      490                      495  
 His His His His His His  
 500

<210> 71

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 71

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

35                                      40                                      45  
 Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Thr Thr Arg Tyr Ser Asp Ser Val  
 50                                      55                                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Ala Asn Thr Phe Tyr  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                                      90                                      95  
 Asn Val Arg Arg Arg Gly Trp Gly Arg Thr Leu Glu Tyr Trp Gly Gln  
 100                                      105                                      110  
  
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 115                                      120                                      125  
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly  
 130                                      135                                      140  
 Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 165                                      170                                      175  
  
 Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser  
 180                                      185                                      190  
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu  
 195                                      200                                      205  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 210                                      215                                      220  
 Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val  
 225                                      230                                      235                                      240  
  
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 245                                      250                                      255  
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys  
 260                                      265                                      270  
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn  
 275                                      280                                      285

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

290 295 300

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly

405 410 415

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

420 425 430

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly

485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

500 505

<210> 72

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Ser Asp Phe Arg Arg Gly Thr Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220	
Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser			
225	230	235	240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu			
	245	250	255
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys			
	260	265	270
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg			
	275	280	285
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys			
	290	295	300
Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe			
305	310	315	320
Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn			
	325	330	335
Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly			
	340	345	350
Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly			
	355	360	365
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly			
	370	375	380
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu			
385	390	395	400
Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr			
	405	410	415
Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro			
	420	425	430
Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro			
	435	440	445
Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala			
	450	455	460

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys  
 465 470 475 480

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 485 490 495

Thr Val Leu His His His His His His  
 500 505

<210> 73  
 <211> 507  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide  
 <400> 73

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

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

Asn Leu Gly Trp Tyr Arg Arg Ala Pro Gly Gln Val Arg Glu Met Val  
 35 40 45

Ala Arg Ile Ser Val Arg Glu Asp Lys Glu Asp Tyr Glu Asp Ser Val  
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Asn Leu Gln Pro His Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Ala Gln Arg Trp Gly Arg Gly Pro Gly Thr Thr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125

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



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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro

385                      390                      395                      400  
 Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser  
  
                     405                      410                      415  
 Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln  
                     420                      425                      430  
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu  
                     435                      440                      445  
 Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys  
                     450                      455                      460  
 Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr  
  
 465                      470                      475                      480  
 Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr  
                     485                      490                      495  
 Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
                     500                      505  
  
 <210> 74  
 <211> 504  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                     polypeptide  
 <400> 74  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Arg Ile Arg  
                     20                      25                      30  
 Val Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val  
                     35                      40                      45  
 Ala Val Ile Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
                     50                      55                      60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

65						70						75						80
Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ala			
85					90					95								
Asp	Asp	Ser	Gly	Ile	Ala	Arg	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val			
100					105					110								
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln			
115					120					125								
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Asn	Ser	Leu	Arg			
130					135					140								
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe	Gly	Met	Ser			
145					150					155					160			
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ser	Ile			
165					170					175								
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg			
180					185					190								
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met			
195					200					205								
Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Ile	Gly			
210					215					220								
Gly	Ser	Leu	Ser	Arg	Ser	Ser	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
225					230					235					240			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser			
245					250					255								
Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala			
260					265					270								
Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln			
275					280					285								
Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr			
290					295					300								
Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr			
305					310					315					320			

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn  
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn  
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
355 360 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr  
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly  
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly  
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly  
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu  
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val  
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
485 490 495

Val Leu His His His His His His  
500

<210> 75

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 75

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

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

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

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

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

245 250 255  
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser

260 265 270  
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val

275 280 285  
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser

290 295 300  
Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg

305 310 315 320  
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

325 330 335  
Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His

340 345 350  
Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln

355 360 365  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

370 375 380  
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser

385 390 395 400  
Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser

405 410 415  
Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys

420 425 430  
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala

435 440 445  
Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala

450 455 460  
Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr

465 470 475 480  
Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

485 490 495

Leu Thr Val Leu His His His His His His

500

505

<210> 76

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ala Leu Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Asp Pro Val Val Phe Ser Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180                                      185                                      190  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr  
 195                                      200                                      205  
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val  
 210                                      215                                      220  
 Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu  
 245                                      250                                      255  
  
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser  
 260                                      265                                      270  
 Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala  
 275                                      280                                      285  
 Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala  
 290                                      295                                      300  
 Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser  
 305                                      310                                      315                                      320  
  
 Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala  
 325                                      330                                      335  
 Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 340                                      345                                      350  
 Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala  
 355                                      360                                      365  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly  
 370                                      375                                      380  
  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr  
 405                                      410                                      415  
 Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp  
 420                                      425                                      430



Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr  
435 440 445

Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu  
450 455 460

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu  
465 470 475 480

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly  
485 490 495

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
500 505 510

<210> 77

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 77

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn  
20 25 30

Thr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

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

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

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

Thr Tyr Ile Pro Leu Arg Gly Thr Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
115 120 125

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
165 170 175

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr  
195 200 205

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr  
225 230 235 240

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
245 250 255

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu  
260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp  
275 280 285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg  
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp  
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln  
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg  
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

355					360					365						
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
370					375					380						
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	
385					390					395					400	
Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Ser	
405					410					415						
Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Asn	Tyr	Pro	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	
420					425					430						

Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Lys	Phe	Leu
435					440					445					
Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys
450					455					460					
Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr
465					470					475					480
Tyr	Cys	Val	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Arg	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr
485					490					495					

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
500 505

<210> 78

<211> 503

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 78

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

35                      40                      45  
 Ala Thr Ile Ser Asn Arg Gly Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Ser Val Lys  
 50                      55                      60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65                      70                      75                      80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85                      90                      95  
 Ala Arg Lys Trp Gly Arg Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
  
 100                      105                      110  
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
 115                      120                      125  
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu  
 130                      135                      140  
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser  
  
 165                      170                      175  
 Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe  
 180                      185                      190  
 Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn  
 195                      200                      205  
 Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly  
 210                      215                      220  
 Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly  
  
 225                      230                      235                      240  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly  
 245                      250                      255  
 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala  
 260                      265                      270  
 Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala  
 275                      280                      285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe

340 345 350

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala

405 410 415

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

420 425 430

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

485 490 495

Leu His His His His His His

500

<210> 79

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Lys Arg Arg Glu Trp Ala Lys Asp Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210	215	220	
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr			
225	230	235	240
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu			
	245	250	255
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu			
	260	265	270
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp			
	275	280	285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg			
	290	295	300
Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp			
305	310	315	320
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln			
	325	330	335
Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg			
	340	345	350
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly			
	355	360	365
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	370	375	380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro			
385	390	395	400
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser			
	405	410	415
Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln			
	420	425	430
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu			
	435	440	445
Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys			
	450	455	460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr  
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr  
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
500 505

<210> 80  
<211> 502  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide  
<400> 80

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

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

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

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

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

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Thr Cys His Val  
85 90 95

Ile Ala Asp Trp Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val  
115 120 125

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



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

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro

275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly

340 345 350

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val

405 410 415

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

420                      425                      430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu

450                      455                      460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

485                      490                      495

His His His His His His

500

<210> 81

&lt;211&gt; 507

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 81

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

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

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

35                      40                      45

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

50                      55                      60

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

65				70				75				80			
Gln	Met	Asn	Arg	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn
				85				90				95			
Thr	Tyr	Ile	Pro	Tyr	Gly	Gly	Thr	Leu	His	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly
				100				105				110			
Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser
				115				120				125			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Asn
130				135				140							
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe
145				150				155				160			
Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
				165				170				175			
Ser	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
				180				185				190			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Thr	Leu	Tyr
195				200				205							
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
210				215				220							
Thr	Ile	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Arg	Ser	Ser	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
225				230				235				240			
Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu
				245				250				255			
Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu
				260				265				270			
Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp
275				280				285							
Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg
290				295				300							
Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp
305				310				315				320			

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro

385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser

405 410 415

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

420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

500 505

<210> 82

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 82

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

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

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

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

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

245 250 255  
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser

260 265 270  
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro

275 280 285  
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn

290 295 300  
Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser

305 310 315 320  
Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys

325 330 335  
Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly

340 345 350  
Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

355 360 365  
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

370 375 380  
Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser

385 390 395 400  
Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val

405 410 415  
Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

420 425 430  
Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro

435 440 445  
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu

450 455 460  
Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp

465 470 475 480  
Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

485 490 495

His His His His His His

500

<210> 83

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

165 170 175

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

180	185	190
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met		
195	200	205
Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly		
210	215	220
Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
225	230	235
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser		
245	250	255
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala		
260	265	270
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln		
275	280	285
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr		
290	295	300
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr		
305	310	315
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn		
325	330	335
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn		
340	345	350
Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
355	360	365
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
370	375	380
Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr		
385	390	395
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly		
405	410	415
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly		
420	425	430



Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly  
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu  
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val  
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
485 490 495

Val Leu His His His His His His  
500

<210> 84

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 84

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

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

Thr Met Tyr Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

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

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

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

Val Arg Thr Thr Ser Tyr Pro Val Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly

340 345 350

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

355 360 365  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

370 375 380  
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu  
385 390 395 400  
Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr  
405 410 415  
Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro  
420 425 430  
Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

435 440 445  
Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala  
450 455 460  
Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys  
465 470 475 480  
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
485 490 495  
Thr Val Leu His His His His His His  
500 505

<210> 85

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 85

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

35	40	45
Ala Phe Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Val Arg Asp Ser Val Lys		
50	55	60
Gly Arg Phe Ser Val Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ile Val Tyr Leu		
65	70	75
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn		
85	90	95
Thr Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
115	120	125
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn		
130	135	140
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe		
145	150	155
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
165	170	175
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val		
180	185	190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr		
195	200	205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
210	215	220
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr		
225	230	235
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu		
245	250	255
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu		
260	265	270
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp		
275	280	285

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg  
290 295 300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp  
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln  
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg  
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly  
355 360 365

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro  
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser  
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln  
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu  
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys  
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr  
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr  
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His  
500 505

<210> 86

<211> 499

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 86

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Asp Trp Ser Ala Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

145 150 155 160

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

260 265 270

Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

275 280 285

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

420 425 430

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

435 440 445

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

450 455 460

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His

His His His

```
<210> 87
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Ser"
        repeating units
```

<400> 87

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

20

<210> 88

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Ser"  
repeating units

<400> 88

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

1 5 10 15



Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
 20 25 30

<210> 89

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Ser"  
 repeating units

<400> 89

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 35 40

<210> 90

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(40)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Ser Gly"  
 repeating units

<400> 90

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

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

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

35 40

<210> 91

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Ser Gly Gly"

repeating units

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly

50

<210> 92

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 93

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Gly Gly"

repeating units

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly

50

<210> 94

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly"  
repeating units

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 95

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 95

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 96

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

1 5 10 15

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

sortase recognition domain

<400> 97

Leu Pro Glu Thr Gly

1 5

<210> 98

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser  
 145 150 155 160  
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile  
 165 170 175  
 Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg  
 180 185 190  
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
 195 200 205  
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly  
 210 215 220  
 Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser  
 245 250 255  
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala  
 260 265 270  
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln  
 275 280 285  
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr  
 290 295 300  
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr  
 305 310 315 320  
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn  
 325 330 335  
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn  
 340 345 350  
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 355 360 365  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 370 375 380  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr

385                      390                      395                      400  
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly  
                         405                      410                      415  
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly  
                         420                      425                      430  
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly  
                         435                      440                      445  
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

450                      455                      460  
Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr  
465                      470                      475                      480  
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
                         485                      490                      495  
Val Leu His His His His His His

500

<210> 99

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 99

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Asn Val Asn Val Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
 115 120 125  
  
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu  
 130 135 140  
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp  
 145 150 155 160  
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser  
 165 170 175  
 Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe  
 180 185 190  
  
 Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn  
 195 200 205  
 Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly  
 210 215 220  
 Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly  
 245 250 255  
  
 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala  
 260 265 270  
 Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala  
 275 280 285  
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn  
 290 295 300  
 Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile  
 305 310 315 320  
  
 Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu



325 330 335  
 Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe  
 340 345 350  
 Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 355 360 365  
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val  
 385 390 395 400  
 Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala  
 405 410 415  
 Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 420 425 430  
 Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr  
 435 440 445

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr  
 450 455 460  
 Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu  
 465 470 475 480  
 Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val  
 485 490 495

Leu His His His His His His  
 500

<210> 100

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 100

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

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

260 265 270  
 Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln  
 275 280 285  
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr  
 290 295 300  
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr  
  
 305 310 315 320  
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn  
 325 330 335  
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn  
 340 345 350  
 Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 355 360 365  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
  
 370 375 380  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr  
 385 390 395 400  
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly  
 405 410 415  
 Ala Val Thr His Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly  
 420 425 430  
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Val Leu Ala Pro Gly  
  
 435 440 445  
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu  
 450 455 460  
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val  
 465 470 475 480  
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
 485 490 495  
 Val Leu His His His His His His  
 500

<210> 101

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

165 170 175

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

180 185 190

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

195                      200                      205  
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly  
 210                      215                      220  
 Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 225                      230                      235                      240  
  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser  
 245                      250                      255  
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala  
 260                      265                      270  
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln  
 275                      280                      285  
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr  
 290                      295                      300  
  
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn  
 325                      330                      335  
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn  
 340                      345                      350  
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 355                      360                      365  
  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 370                      375                      380  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr  
 385                      390                      395                      400  
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly  
 405                      410                      415  
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly  
 420                      425                      430  
  
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly  
 435                      440                      445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu  
 450 455 460  
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr  
 465 470 475 480  
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
 485 490 495

Val Leu His His His His His His  
 500

<210> 102

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 102

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

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

100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 103

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 104

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 104

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95  
Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 105

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 105

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95



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

100

105

110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 106

Gly Arg Thr Phe Ser Val Arg Gly Met Ala

1

5

10

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 107

Gly Ser Ile Pro Ser Ile Glu Gln Met Gly

1

5

10

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 108

Gly Thr Thr Tyr Thr Phe Asp Leu Met Ser

1

5

10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 109

Gly Ser Thr Ser Asn Ile Asn Asn Met Arg

1 5 10

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 110

Gly Ser Thr Phe Gly Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 111

Ile Ser Ala Phe Arg Leu Met Ser Val Arg

1 5 10

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 112

Gly Arg Pro Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly

1 5 10

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 113

Gly Ser Asp Phe Thr Glu Asp Ala Met Ala

1 5 10

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 114

Gly Ser Asp Phe Thr Glu Asp Ala Met Ala

1 5 10

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 115

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser

1 5 10

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 116

Gly Leu Thr Tyr Ser Ile Val Ala Val Gly

1 5 10

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 117

Gly Leu Thr Phe Gly Val Tyr Gly Met Glu

1 5 10

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 118

Thr Thr Ser Ser Ile Asn Ser Met Ser

1 5

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 119

Gly Arg Thr Leu Ser Arg Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 120

Gly Ser Ile Phe Ser Pro Asn Ala Met Ile

1 5 10

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 121

Gly Ala Thr Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly

1 5 10

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 122

Gly Ser Thr Phe Arg Ile Arg Val Met Arg

1 5 10

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 123

Gly Asp Thr Ser Lys Phe Lys Ala Val Gly

1 5 10

<210> 124

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 124  
 Gly Ser Thr Phe Gly Asn Lys Pro Met Gly  
 1 5 10

<210> 125  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 125  
 Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn Thr Met Tyr  
 1 5 10

<210> 126  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 126  
 Gly Arg Thr Asp Arg Ile Thr Thr Met Gly  
 1 5 10

<210> 127  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 127

Gly Arg Thr Ile Gly Ile Asn Asp Met Ala

1 5 10

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 128

Ala Ile Gly Ser Ile Asn Ser Met Ser

1 5

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 129

Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn Thr Met Tyr

1 5 10

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 130

Thr Thr Phe Ser Ile Asn Ser Met Ser

1 5

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 131

Gly Ser Thr Phe Ser Ile Arg Ala Met Arg

1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 132

Gly Arg Thr Ser Thr Ile Asp Thr Met Tyr

1 5 10

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 133

Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn Thr Met Tyr

1 5 10

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 134

Gly Gly Asp Trp Ser Ala Asn Phe Met Tyr

1 5 10

<210> 135

<211> 10



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 135

Gly Gly Asp Trp Ser Ala Asn Phe Met Tyr

1                      5                      10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 136

Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn Thr Met Tyr

1                      5                      10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 137

Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn Thr Met Tyr

1                      5                      10

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 138

Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn Thr Met Tyr

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

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 139

Gly Ser Thr Phe Ser Ile Arg Ala Met Arg

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

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 140

Gly Ser Thr Phe Ser Ile Arg Ala Met Arg

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

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 141

Gly Ser Thr Phe Ser Ile Arg Ala Met Arg

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

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 142

Gly Arg Thr Ser Thr Ile Asp Thr Met Tyr

1 5 10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 143

Gly Arg Thr Ser Thr Ile Asp Thr Met Tyr

1 5 10

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 144

Gly Arg Thr Ser Thr Ile Asp Thr Met Tyr

1 5 10

<210> 145

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 145

Thr Met Asn Pro Asp Gly Phe Pro Asn Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 146

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 146

Ala Leu Thr Ser Gly Gly Arg Ala Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 147

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 147

Ser Ile Ser Ser Asp Gly Arg Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly  
1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 148

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 148

Val Ile Thr Arg Gly Gly Tyr Ala Ile Tyr Leu Asp Ala Val Lys Gly  
1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 149

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 149

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 150

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 150

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

1 5 10 15

Arg Phe Ala

<210> 151

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 151

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 152

Phe Val Ser Lys Asp Gly Lys Arg Ile Leu Tyr Leu Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly Arg Phe Thr

20

<210> 153

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 153

Phe Val Ser Lys Asp Gly Lys Arg Ile Leu Tyr Leu Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly Arg Phe Thr

20

<210> 154

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 154

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

1 5 10 15

Gly Arg Phe Thr

20

<210> 155

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 155

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 156

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 156

Ser His Thr Ser Thr Gly Tyr Val Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 157

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 157

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 158

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 158

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

1 5 10 15

Gly Arg Phe Thr

20

<210> 159

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 159

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 160

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 160

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

1 5 10 15

Gly Arg Phe Thr

20

<210> 161

<211> 18



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 161

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

1 5 10 15

Phe Thr

<210> 162

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 162

Trp Ile Asn Asn Ser Gly Val Gly Asn Thr Ala Glu Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 163

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

1 5 10 15

Gly Arg Phe Thr

20

<210> 164

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 164

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

1 5 10 15

Arg Phe Ser

<210> 165

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 165

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 166

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 166

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 167

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 167

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 168

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 168

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

1 5 10 15

Arg Phe Ser

<210> 169

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 169

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 170

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 170

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

1 5 10 15

Phe Thr

<210> 171

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 171

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 172

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 172

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

1 5 10 15

Arg Phe Ser

<210> 173

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 173

Arg Ile Ser Gly Arg Gly Val Val Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys Gly

1                    5                    10                    15

Arg Phe Thr

<210> 174

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 174

Arg Ile Ser Gly Arg Gly Val Val Asp Tyr Val Glu Ser Val Lys Gly

1                    5                    10                    15

Arg Phe Thr

<210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 175

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

1                    5                    10                    15

Arg Phe Thr

<210> 176

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 176

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 177

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 177

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 178

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 178

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

1 5 10 15

Phe Thr

<210> 179

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 179

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

1 5 10 15

Phe Thr

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 180

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

1 5 10 15

Phe Thr

<210> 181

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 181

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 182

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 182

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 183

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

<210> 184

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 184

Gly Pro Tyr

1

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide



<400> 185

Gly Arg Phe Lys Gly Asp Tyr Ala Gln Arg Ser Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 186

Gln Arg Ser Gly Val Arg Ala Phe

1 5

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 187

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

1 5 10 15

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 188

Arg Thr Tyr Thr Arg His Asp Tyr

1 5

<210> 189

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 189

Gly Gly Gly Pro Leu Gly Ser Arg Trp Leu Arg Gly Arg His

1 5 10

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 190

Arg Arg Thr Tyr Leu Pro Arg Arg Phe Gly Ser

1 5 10

<210>

> 191

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 191

Ala Pro Gly Ala Ala Arg Asn Tyr

1 5

<210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 192

Ala Pro Gly Ala Ala Arg Asn Val

1 5

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 193

Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

1 5

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 194

Val Arg Gly Trp Leu Asp Glu Arg Pro Gly Pro Gly Pro Ile Val Tyr

1 5 10 15

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 195

Asn Arg Gly Ser Tyr Glu Tyr

1 5

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 196

Ile Ala Asp Trp Arg Gly Tyr

1 5

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 197

Arg Arg Arg Gly Trp Gly Arg Thr Leu Glu Tyr

1 5 10

<210> 198

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 198

Ser Asp Phe Arg Arg Gly Thr Gln Tyr

1 5

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 199

Gln Arg Trp Gly Arg Gly Pro Gly Thr Thr

1 5 10

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 200

Asp Asp Ser Gly Ile Ala Arg Asp Tyr

1 5

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 201

Tyr Arg Arg Phe Gly Ile Asn Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 202

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
peptide

<400> 202

Leu Arg Thr Tyr Tyr Leu Asn Asp Pro Val Val Phe Ser

1 5 10

<210> 203

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 203

Tyr Ile Pro Leu Arg Gly Thr Leu His Asp Tyr

1 5 10

<210> 204

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 204

Arg Lys Trp Gly Arg Asn Tyr

1 5

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 205

Lys Arg Arg Glu Trp Ala Lys Asp Phe Glu Tyr

1 5 10

<210> 206

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 206

Ile Ala Asp Trp Arg Gly Tyr

1 5

<210> 207

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 207

Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe

1                      5                      10

<210> 208

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 208

Ile Ala Asp Trp Arg Gly Tyr

1                      5

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 209

Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp Tyr

1                      5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 210

Arg Thr Thr Ser Tyr Pro Val Asp Phe

1                      5

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 211

Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe

1 5 10

<210> 212

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 212

Ala Ser Tyr

1

<210> 213

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 213

Ala Ser Tyr

1

<210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 214

Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe

1 5 10

<210> 215

<211> 11



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 215

Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe

1                      5                      10

<210> 216

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 216

Tyr Ile Pro Tyr Gly Gly Thr Leu His Asp Phe

1                      5                      10

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 217

Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp Tyr

1                      5

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 218

Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp Tyr

1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 219

Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp Tyr

1 5

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 220

Arg Thr Thr Ser Tyr Pro Val Asp Phe

1 5

<210> 221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 221

Arg Thr Thr Ser Tyr Pro Val Asp Phe

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 222

Arg Thr Thr Ser Tyr Pro Val Asp Phe

1 5

<210> 223

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 223

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 224

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 224

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 225

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 225

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser

20                    25

<210> 226

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 226

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser

20                    25

<210> 227

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 227

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 228

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 228

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 229

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 229

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 230

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 230

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser

20 25

<210> 231

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 231

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser

20 25

<210> 232

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 232

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 233

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 233

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser

20 25

<210> 234

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 234

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 235

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 235

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 236

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 236

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 237

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 237

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 238

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 238

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 239

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 239

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 240

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 240

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



1 5 10 15

Ser Arg Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser

20 25

<210> 241

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 241

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 242

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 242

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 243

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 243

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser

20                    25

<210> 244

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 244

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser

20                    25

<210> 245

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 245

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 246

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 246

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 247

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 247

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Thr Ser

20 25

<210> 248

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 248

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 249

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 249

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser

20 25

<210> 250

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 250

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 251

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 251

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 252

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 252

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 253

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 253

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 254

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 254

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 255

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 255

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 256

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 256

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 257

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 257

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 258

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 258

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 259

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 259

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser

20                    25

<210> 260

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 260

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 261

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 261

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 262

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 262

Trp Tyr Arg Gln Ala Gly Asn Asn Arg Ala Leu Val Ala

1 5 10

<210> 263

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 263

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

1 5 10

<210> 264

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 264

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Thr Val Val Ala

1 5 10

<210> 265

<211> 14

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 265

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

1 5 10

<210> 266

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 266

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

1 5 10

<210> 267

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 267

Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Ser Lys Gln Arg Glu Trp Val Ala

1 5 10

<210> 268

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 268

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

1 5 10

<210> 269

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 269

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

1 5 10

<210> 270

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 270

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

1 5 10

<210> 271

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 271

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

1 5 10

<210> 272

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 272

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

1 5 10

<210> 273

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 273

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

1 5 10

<210> 274

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 274

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

1 5 10

<210> 275

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 275

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

1 5 10

<210> 276

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 276

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

1 5 10

<210> 277

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 277

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

1 5 10

<210> 278

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 278

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val Ala

1 5 10

<210> 279

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 279

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Ala Gln Arg Glu Leu Leu Ala

1 5 10

<210> 280

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 280

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

1 5 10

<210> 281

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 281

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

1 5 10

<210> 282

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 282

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

1 5 10

<210> 283

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 283

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val Ala

1 5 10

<210> 284

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 284

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

1 5 10

<210> 285

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 285

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

1 5 10

<210> 286

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 286

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Pro Val Ala

1 5 10

<210> 287

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 287

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val Ala

1 5 10

<210> 288

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 288

Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val Ala

1 5 10

<210> 289

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 289

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

1 5 10

<210> 290

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 290

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

1 5 10

<210> 291

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 291

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

1                    5                    10

<210> 292

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 292

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

1                    5                    10

<210> 293

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 293

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

1                    5                    10

<210> 294

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 294



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

1 5 10

<210> 295

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 295

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Thr Glu Arg Asp Leu Val Ala

1 5 10

<210> 296

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 296

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

1 5 10

<210> 297

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 297

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

1 5 10

<210> 298

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 298

Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val Ala

1 5 10

<210> 299

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 299

Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val Ala

1 5 10

<210> 300

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 300

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

1 5 10

<210> 301

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 301

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

1 5 10 15

Leu Asn Ser Glu Asp Thr Thr Val Tyr Tyr Cys Asn Ser

20

25

<210> 302

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 302

Ile Ser Gly Asp Asn Val Arg Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser

1 5 10 15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser Ala

20 25

<210> 303

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 303

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 304

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 304

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Ala Ile Tyr Leu Glu Met Asn Ser

1 5 10 15

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

20

25

<210> 305

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 305

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

1

5

10

15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Asn Ala

20

25

<210> 306

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 306

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 307

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 307

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 308

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 308

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 309

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 309

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 310

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 310

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

1

5

10

15

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

20

25

<210> 311

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 311

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

1

5

10

15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His Ile

20

25

<210> 312

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 312

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

1

5

10

15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Lys Ala

20

25

<210> 313

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 313

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

1

5

10

15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Thr Cys His Val

20

25

<210> 314

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 314

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Ala Asn Thr Phe Tyr Leu Gln Met Asn Asn

1

5

10

15

Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Val

20

25

<210> 315

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 315

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 316

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 316

Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asn Leu Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn

1                      5                      10                      15

Leu Gln Pro His Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Gly Ala

20                      25

<210> 317

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 317

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

1                      5                      10                      15

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

20                      25

<210> 318

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 318

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

1                      5                      10                      15

Leu Thr Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Arg Phe

20                      25

<210> 319

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 319



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

1 5 10 15

Leu Val Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala

20 25

<210> 320

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 320

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

1 5 10 15

Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Thr

20 25

<210> 321

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 321

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 322

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 322

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 323

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 323

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

1 5 10 15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Thr Cys His Val

20 25

<210> 324

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 324

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 325

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 325

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ser  
1 5 10 15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Thr Cys His Val  
20 25

<210> 326

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 326

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn  
1 5 10 15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala  
20 25

<210> 327

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 327

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser  
1 5 10 15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Val  
20 25

<210> 328

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 328

Val Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ile Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser  
1 5 10 15

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Thr  
20 25

<210> 329

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 329

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser  
1 5 10 15

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val  
20 25

<210> 330

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 330

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser  
1 5 10 15

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val  
20 25

<210> 331

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 331

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 332

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 332

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 333

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 333

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 334

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 334

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 335

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 335

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 336

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 336

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 337

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 337

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser  
1 5 10 15

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Val  
20 25

<210> 338

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 338

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser  
1 5 10 15

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Val  
20 25

<210> 339

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 339

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser  
1 5 10 15

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Val  
20 25

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 340

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 341

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 341

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 342

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 342

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 343

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 343

Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 344

<211> 11

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 344

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 345

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 346

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 346

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 347

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 347

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 348

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 348

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 349

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 349

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                    5

<210> 350

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 350

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 351

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 351

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 352

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 352

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 353

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 353

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 354

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 354

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 355

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 355

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 356

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 356

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 357

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 357

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 358

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 358

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 359

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 359  
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

<210> 360  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 360  
  
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

<210> 361  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 361  
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

<210> 362  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 362

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 363

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 363

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 364

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 364

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 365

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 366

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 366

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 367

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 367

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 368

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 369

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 369

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 370

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 370

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                      5                      10

<210> 371

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 371

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                      5                      10

<210> 372

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 372

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1                      5                      10

<210> 373

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 373



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

1 5 10

<210> 374

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 374

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

1 5 10

<210> 375

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 375

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

1 5 10

<210> 376

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 376

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

1 5 10

<210> 377

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 377

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 378

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 378

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 379

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 379

His His His His His His

1 5