



공개특허 10-2020-0026810



(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 테라퓨티кс, 인크.  
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 센 프란시스코  
 오이스터 포인트 불러바드 131 스위트 300

(72) 발명자  
 웨쉬 홀거  
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 센 프란시스코  
 오이스터 포인트 불러바드 131 스위트 300  
 레몬 브라이언 디  
 미국 94080 캘리포니아주 사우스 센 프란시스코  
 오이스터 포인트 불러바드 131 스위트 300  
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인  
 김진희, 김태홍

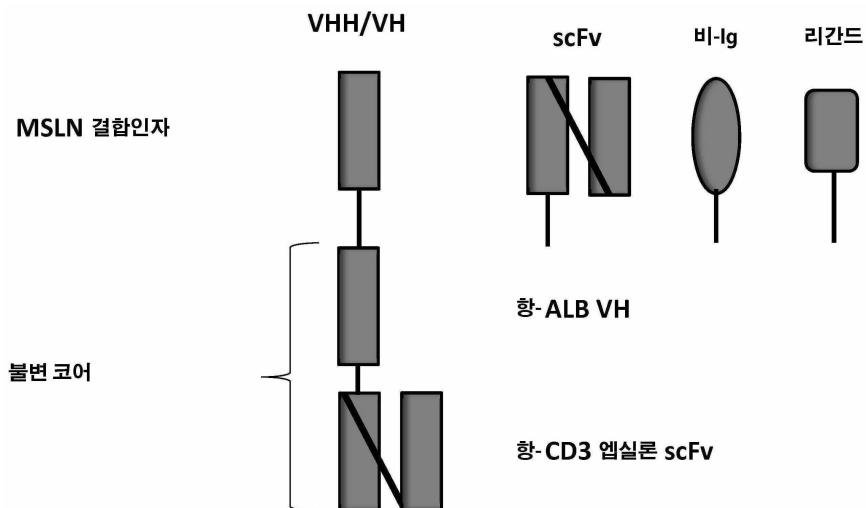
전체 청구항 수 : 총 87 항

(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 조성을뿐만 아니라 상기 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 제조하기 위한 혁산, 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.

### 대 표 도



(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  $\text{H}_2\text{N}-(\text{A})-(\text{C})-(\text{B})-\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{B})-(\text{A})-(\text{C})-\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{C})-(\text{B})-(\text{A})-\text{COOH}$  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 일부분에 결합하는 것인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질.

#### 청구항 5

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

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 제3 도메인은 MSLN에 특이적으로 결합하는 VH(VHH) 도메인, scFv, VH 도메인, VL 도메인, 비-Ig 도메인, 리간드, 노틴(knotin) 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  $(GS)_n$  (서열 번호 87),  $(GGS)_n$  (서열 번호 88),  $(GGGS)_n$  (서열 번호 89),  $(GGSG)_n$  (서열 번호 90),  $(GGSAG)_n$  (서열 번호 91), 또는  $(GGGGS)_n$  (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 (GGGGS)<sub>4</sub> (서열 번호 95) 또는 (GGGGS)<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  $\text{H}_2\text{N}-(\text{A})-(\text{C})-(\text{B})-\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{B})-(\text{A})-(\text{C})-\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{C})-(\text{B})-(\text{A})-\text{COOH}$  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 고령 종양 질환을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 80

제79항에 있어서, 고령 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

증식성 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 자시하는 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

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

#### [0003] 서열 목록

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 세포 독성 T 림프구(CTL: cytotoxic T lymphocyte)와 같은 면역 이팩터 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 중피 세포층에 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

## 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  $\text{H}_2\text{N}-(\text{A})-(\text{C})-(\text{B})-\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{B})-(\text{A})-(\text{C})-\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{N}-(\text{C})-(\text{B})-(\text{A})-\text{COOH}$  순서로, 또는 링커 L1 및 L2에 의해 연결되는 것인 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제1 도메인은 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 포함하고, 이를 각각은 인간 CD3에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 도메인은 인간화 또는 인간 도메인이다. 일부 실시양태에서, 제2 도메인은 일부만에 결합한다. 일부 실시양태에서, 제2 도메인은 scFv, 가변 중쇄 도메인(VH), 가변 경쇄 도메인(VL), 웨티드, 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 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 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 보존된 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 47과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 48과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 49와 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 포함하는 보존된 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 VHH 도메인은 서열 번호 50과 동일하거나 이에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기 치환을 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

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), (GGGG)<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)-(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] 일부 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] 일부 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.

#### 참고에 의한 포함

[0025] 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히, 및 특히 출원은 각각의 개별 간행물, 특히, 또는 특히 출원이 구체적이고 개별적으로 참고로 포함된 것으로 나타낸 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-CD3 ε 단쇄 가변 단편(scFv) 및 항-ALB 가변 중쇄 영역을 포함하는 불변 코어 요소; 및 VH, VH, scFv, 비-Ig 결합인자(binder), 또는 리간드일 수 있는 항-MSLN 결합 도메인을 갖는 예시적인 MSLN 표적화 삼중 특이적 항원 결합 단백질의 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 TriTAC의 약동학적 프로파일을 보여준다. 2마리의 시노몰구스 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. 시노몰구스 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, 재조합 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 상동성을 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, 재조합 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 결찰 또는 결합과 같은 공지된 방법에 의해 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질에 부착된다. 이러한 경우에, 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 노턴 웨티드를 포함한다. 노턴은 시스테인 매듭 스캐폴드를 갖는 이황화-안정화된 웨티드이고 평균 크기는 약 3.5 kD이다. 노턴은 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-폴리웨티드 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 폴리웨티드 쇄이기 때문에, 쇄가 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 웨티드 결합이다. 특정 실시양태에서, 내부 링커 L1 및/또는 L2는 "길다". 즉 15, 20 또는 25개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 이를 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, 웨티드는 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  $(GS)_n$  (서열 번호 87),  $(GGS)_n$  (서열 번호 88),  $(GGGS)_n$  (서열 번호 89),  $(GGSG)_n$  (서열 번호 90),  $(GGSGG)_n$  (서열 번호 91),  $(GGGGS)_n$  (서열 번호 92),  $(GGGGG)_n$  (서열 번호 93), 또는  $(GGG)_n$  (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  $(GGGGS)_4$  (서열 번호 95) 또는  $(GGGGS)_3$  (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 γ(감마) 쇄, CD3 δ(델타) 쇄, 및 2개의 CD3 ε(엡실론) 쇄를 포함하는 단백질 복합체이다. CD3은 TCR의 α(알파) 및 β(베타) 쇄 뿐만 아니라 CD3 ζ(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 시노몰구스 원숭이 CD3 단백질과의 우수한 교차 반응성을 나타낸다. 일부 경우에, MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 CD3 결합 도메인은 시노몰구스 원숭이로부터의 CD3과 교차 반응성이다. 특정 경우에, CD3에 대한 인간: 시노몰구스 K<sub>D</sub> 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 쥐파(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, 무로모납-CD3(OKT3), 오텔럭시주맙(TRX4), 테플리주맙(MGA031), 비실리주맙(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 쇄로서 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. 일부 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 쇄간 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 과자 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), (GGGG)<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. 일부 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, 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. 작용체는 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 플라스몬 공명(SPR: Surface Plasmon Resonance)에 의해 분석될 수 있다.

#### 반감기 연장 도메인

[0058] 본원에서 항원-결합 도메인의 반감기를 연장시키는 도메인이 고려된다. 이러한 도메인은 일부민 결합 도메인, Fc 도메인, 소분자, 및 당 업계에 공지된 다른 반감기 연장 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는 것으로 고려된다.

[0059] 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.

[0060] 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, ALB 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 플라스몬 공명(SPR)과 같은 공지된 방법에 의해 결정된다.

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

#### 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) (Ordonez, 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 선암종에서 는 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)을 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. 과지 디스플레이에는 Fv SS를 확인하였으며, 이는 친화도 최적화되었고, 메소텔린을 표적화하는 재조합 면역 독소, SS1P를 생성하는데 사용되었다. SS1을 또한 사용하는 MORAb-009 항체 아마톡시맙은 영역 I 내에 메소텔린의 아미노 말단 64 개 아미노산에서 비선형 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 단체 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 웨პ티드, 및 모노바디이다. 추가의 실시양태에서, MSLN에 대한 결합 도메인은 MSLN에 결합하거나 이와 결합하는 리간드 또는 웨პ티드이다. 추가의 실시양태에서, MSLN에 대한 결합 도메인은 노턴이다. 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 웨პ티드 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 하기 예 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), 웨티드, 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 웨티드이다. 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 폴리웨티드의 일부인 항체이다. 예는 중쇄 항체, 경쇄가 본래 결여된 항체, 통상적인 4쇄 항체로부터 유래한 단일 도메인 항체, 조작된 항체 및 항체로부터 유래한 것 이외의 단일 도메인 스파울드를 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 뉴클레오티드 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, 폴리웨티드 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 낙타과 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 기재되어있다. 대안적으로, 예를 들어 WO 00/43507에 기재된 바와 같이 무작위 돌연변이 유발 및/또는 CDR 셜플링과 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 VH 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수득한 폴리펩티드에 염격하게 제한되지는 않음에 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 VH 도메인에서 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기로 대체함으로써 낙타화된, 아미노산 서열을 갖는 단일 도메인 항체를 포함한다. 이러한 "낙타화" 치환은 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 염격히 제한되지는 않는다는 것에 유의해야 한다. 예를 들어, 본원에 추가로 기술된 바와 같이, "인간화" 및 "낙타화"는 자연 발생 VH 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 VH 도메인 또는 VH 도메인의 아미노산 서열에 각각 기초하여, 본 발명의 목적하는 인간화 또는 낙타화된 항-MSLN 단일 도메인 항체의 아미노산 서열이 각각 설계된 후 웨პ티드 합성을 위해 공지된 기술을 사용하여 데 노보(*de novo*) 합성된다. 일부 실시양태에서, 자연 발생 VH 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 VH 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 VH 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)), 이황화 안정화(dsFv) Fv 단편, 이종 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.

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.

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.

일부 실시양태에서, MSLN 결합 도메인은 인간 및 시노몰구스 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 시노몰구스 메소텔린에 결합한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 MSLN 결합 도메인은 시노몰구스 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 ± 10% 넘게 차이가 나지 않음)로 인간 및 시노몰구스 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.

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

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.

TriTAC 분자

본 발명의 다양한 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 MSLN 결합 도메인을 포함하는 삼중 특이적 문자(본원에서 TriTAC 문자로도 지칭됨)를 제공한다. 일부 실시양태에서, TriTAC 문자는 서열 번호 58 내지 86, 98, 100, 및 101 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TriTAC 문자는 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 문자는 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

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 힌지 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

특정 실시양태에서, 본 발명의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 메소텔린을 발현하는 종양 세포를 갖는 대상 체에게 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, 루시퍼라아제)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 결합체와 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 결합체와 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 결합체와 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

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.

전형적인 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈의 공유적 부착, 헴 모이아티의 공유적 부착, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 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, 미리스토릴화, 산화, 단백질 분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 단백질에 아미노산의 전달-RNA 매개된 첨가, 예를 들어 아르기닐화, 및 유비퀴틴화를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

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 특정의 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 폴리뉴클레오티드

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

폴리뉴클레오티드 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.

#### 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 에멀젼과 같은 에멀젼, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다. 이러한 담체는 통상적인 방법에 의해 제제화될 수 있고 적절한 용량으로 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, 조성물은 멸균된다. 이를 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 폴리렌, 액정, 리포솜, 양자점, 초상자성 나노 입자, 멘드리며, 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 겹침 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

$\mu\text{g}/\text{kg}$ , 약  $35 \mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약  $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 약  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약  $80 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 약  $65 \mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약  $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 약  $85 \mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약  $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $0.095 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $10 \text{mg}/\text{kg}$ 이다. 일부 경우에, 투여량은 약  $0.1 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $0.2 \text{mg}/\text{kg}$ ; 약  $0.25 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $0.5 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $0.45 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $1 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $0.75 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $3 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $2.5 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $4 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $3.5 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $5 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $4.5 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $6 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $5.5 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $7 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $6.5 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $8 \text{mg}/\text{kg}$ , 약  $7.5 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $9 \text{mg}/\text{kg}$ , 또는 약  $8.5 \text{mg}/\text{kg}$  내지 약  $10 \text{mg}/\text{kg}$ 이다. 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 매주이고 투여량은 최대  $10 \text{mg}/\text{kg}$ 이다. 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 모세포성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성, 및 적백혈성 백혈병 및 골수 이형성 증후군; 만성 백혈병, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 만성 골수구성(파립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 텔세포 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; 밸덴스트롬 마크로글로불린 혈증; 의미불명의 단세포군 감마글로불린 병증; 양성 단세포군 감마글로불린 병증; 중쇄병; 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, 펫지교종, 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, 말단비 대증, 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 낭포 암종, 점막 표피양 암종, 선편평세포 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 우상 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; 간암, 예를 들어(그러나 이에 제한되지는 않음) 간세포 암종 및 간모세포종; 선암종과 같은 담낭암; 유두, 결정, 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 우상; 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); 월름스 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, 베켓 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 쉬반종을 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. 아폽토시스에서의 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, 웨티드 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; 비산트伦 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비겔레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로파리민; 부술판; 카티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카젤레신; 세데핀꼴; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 덱소마플라틴; 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; 에르불로졸; 에소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 웬테티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포斯基돈; 포스트리에신 나트륨; 젠시타빈; 젠시타빈 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; 뮤프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머르캡토퓨린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스퍼; 미토테인; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라 마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리 오마이신; 웬타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 페포스파미드; 페보브로만; 페포 술판; 페록산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포피며 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 페라조푸린; 리보프린; 로글래티미드; 사핀꼴; 사핀꼴 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루코로네이트; 트리토렐린; 튜볼로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빙크리스틴 술페이트; 빈데 신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈레우로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈줄리딘 술페이트; 빈줄리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드를 포함한다. 항암제의 다른 예는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실풀벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관 신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 등쪽화 차단 형태 발생 단백질-1; 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아폽토시스 유전자 조절제; 아폽토시스 조절제; 아푸린산; ara-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나아제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일 스타우로스포린; 베타 탁탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베타클린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트伦; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비겔레신; 브레플레이트; 브로파리민; 부도티페인; 부티오닌 술폭시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 IL-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복사미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 카르겔레신; 카제인 키나아제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르파리민; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리 스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게 닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 큐라신 A; 시클로젠탄트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포 용해 인자; 시토스타틴; 다클리시맙; 데시타빈; 데히드로디엠닌 B; 테슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍사라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디엠닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘;

드롤 록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 앱셀렌; 에코무스틴; 에델포신; 에드레콜로맙; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 엑세메스탄; 페드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스팀; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레겔라스틴; 플루스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 히드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나아제 억제제; 켐시타빈; 글루타티온 억제제; 헬슬팜; 헤레굴린; 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이퍼리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 웨პ티드; 인슐린 유사 성장 인자-I 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 아이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스팀; 렌티난 술페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드 + 에스트로겐 + 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 웨პ티드; 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 웨პ티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나아제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오나아제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스팀; 불일치된 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미톨락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스팀; 단클론 항체, 인간 융모성 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A + 미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약제 내성 유전자 억제제; 다중 종양 억제제 1 기반요법; 머스타드 항암제; 미카페록시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스팀; 날록손 + 웬타조신; 나파빈; 나프터핀; 나르토그라스팀; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도 웨პ티다아제; 널루타미드; 니사마이신; 산화질소 조절제; 니트록시드 항산화제; 니트룰린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴; 오스테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파나시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파겔립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 웬토산 폴리술페이트 나트륨; 웬토스타틴; 웬트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타아제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라 루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피며 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필비스-아크리돈; 프로스타글란дин 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; 리죽신; 리보자임; RII 래티나미드; 로글레티미드; 로하투킨; 로무르티드; 로퀴니멕스; 루비지논 B1; 루복실; 사핀글; 사인토핀; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스팀; 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; 스티파아미드; 스트로멜리신 억제제; 술피노신; 초활성 혈관 활성 장 웨პ티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스웨인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴리움; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방 체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석에틸 에티오퍼푸린; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 전능성 줄기세포 인자; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리토렐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니멕스; 비뇨 생식동 유래 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리울린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신(Vitaxin)® 174 ; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티밀라머를 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 쟈시타빈과 조합하여 사용된다.

[0128] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질은 수술 전, 중 또는 후에 투여된다.

#### **메소텔린 발현의 검출 방법 및 메소텔린 관련 암의 진단 방법**

[0129] 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.

[0130] 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 영장류와 같은 포유동물로부터 얻어진다.

[0131] 일부 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.

[0132] 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.

[0133] 개시된 방법의 일부 예에서, 삼중 특이적 단백질의 MSLN 단일 도메인 항체는 직접 표지된다.

[0134] 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.

[0135] 일부 예에서, 대상체로부터의 샘플을 본원에 개시된 바와 같은 항-MSLN 단일 도메인 항체와 접촉시키고 샘플에 대한 항체의 결합을 검출함으로써 대상체가 암을 갖는지 여부를 결정하는 방법이 제공된다. 대조군 샘플에 대한 항체의 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체의 결합의 증가는 대상체에서 암의 진단을 확인해준다.

[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 종 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, 이를 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 폐록시다아제, 알칼리 포스파타아제, 베타-갈락토시다아제, 또는 아세틸콜린에스테라아제를 포함한다. 적합한 보결 분자단의 비제한적인 예는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함한다. 적합한 형광 물질의 비제한적인 예는 웜벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린을 포함한다. 비제한적인 예시적인 발광 물질은 루미놀이고; 비제한적인 예시적인 자성체는 가돌리늄이고, 비제한적인 예시적인 방사성 표지는  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  또는  $^{3}\text{H}$ 를 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 디스크 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 실시에 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 이를 분석에 사용될 수 있다. 따라서, 항체는 ELISA, RIA, FACS, 조직 면역 조직 화학, 웨스턴 블로트 또는 면역 침전을 포함하는, 그러나 이에 제한되지 않는 통상적인 면역 분석에 사용될 수 있다.

## 실시예

### 실시예 1: 여러 예시적인 MSLN 표적화 삼중 특이적 항원 결합 단백질의 결합 및 세포 독성 활성의 평가 방법

#### 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(Optimun Growth Flask)(Thomson)에서 혼탁액으로 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 텁이 구비된 옥텟(Octet) 기기를 사용하고 표준 곡선을 위한 대조군 삼중 특이적 단백질을 사용하여 정량하였다.

#### 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 인게이저(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 루시피라제 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 활성에 대한 EC<sub>50</sub>은 하기 표 1에 열거한다.

[0152] [표 1]

MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질(TriTAC)의 TDCC 활성

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]

또한, 시험되는 삼중 특이적 단백질이 메소텔린을 발현하지 않는 LnCaP 세포의 T 세포 사멸을 매개하지 않았기 때문에 시험되는 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질의 TDCC 활성은 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.

[0155]

### 실시예 2: 이종 이식 종양 모델

[0156]

이종 이식 모델에서 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질을 평가한다.

[0157]

암컷 면역 결핍 NOD/scid 마우스에 준치사량을 조사하고(2 Gy)  $1 \times 10^6$  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 차이를 보일 것으로 예상된다.

#### 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 시험판 내 반응이 임상 반응과 관련이 있는지를 결정하기 위함

#### 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 표적화 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.

#### II 상

[0170] 2.1 이전 실시예의 MSLN 표적화 삼중 특이적 단백질 요법에 의한 치료가 20% 이상의 반응률을 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] 성삭 기질 종양

[0176] 생식 세포 종양

[0177] 그 외 상세 불명의 악성

[0178] 연령  $\geq 18$ 세

[0179] 기대 수명  $\geq 6$ 주

[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 인게이저의 능력을 측정하였다(Nazarian et al. 2015. J Biomol Screen. 20:519-27). 본 분석에 사용된 Caov3 세포는 루시퍼라제를 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°C에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. Caov3 세포와 T 세포를 또한 GFP를 표적화하는 대조군 삼중 특이적 분자 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37°C에서 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  |
| <b>Caov3</b>  | 6.0E-13                | 6.8E-13 | 3.9E-13 | 5.9E-13 | 4.6E-13 |
| <b>Caov4</b>  | 7.3E-12                | 1.1E-11 | 3.7E-12 | 4.7E-12 | 2.2E-12 |
| <b>OVCAR3</b> | 1.6E-12                | 2.5E-12 | 1.4E-12 | 1.6E-12 | 1.3E-12 |
| <b>OVCAR8</b> | 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 인큐ベ이션하였다. 본 연구에 사용된 각각의 표적 세포는 루시퍼라제를 발현하도록 조작하였다. 다양한 양의 MH6T TriTAC(서열 번호 98) 분자를 T 세포와 상기 열거된 표적 암세포의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 37°C에서 48시간 동안 인큐ベ이션하였다. 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
종피종	NCI-H2052	8.0	결정되지 않음
	NCI-H2452	2.3	결정되지 않음
조작됨 (비종양)	인간 MSLN 발현 HEK293	0.9	128091
	시노몰구스 MSLN 발현 HEK293	0.7	140683

[0193]

[0194]

실시예 6: MH6T TriTAC는 시노몰구스 원숭이로부터의 T 세포를 지시하여 인간 난소암 세포주를 사멸시켰다

[0195]

본 분석에서, 시노몰구스 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°C에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 동시에, 상기와 같이 시노몰구스 PBMC와 MSLN 발현 세포의 혼합물을 GFP를 표적화하는 다양한 양의 대조군 TriTAC 분자 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37°C에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. 본 분석에 사용된 표적 암세포는 루시퍼라제를 발현하도록 조작하였다. 48시간 후, 남아 있는 생존 표적 세포를 발광 분석을 사용하여 정량하였다.

[0196]

MH6 TriTAC 분자는 효율적으로 시노몰구스 PBMC를 지시하여 MSLN 발현 세포(즉, Caov3 및 OVCAR)를 사멸시킬 수 있었던 반면([도 6]에 도시된 바와 같음), 대조군 GFP TriTAC 분자는 시노몰구스 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 pM이었고 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 종피종 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 종피종 세포는 루시퍼라제를 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°C에서 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°C에서 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 나타낸 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.

[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 루시피라제를 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°C에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. Caov4 세포와 T 세포를 또한 GFP를 표적화하는 대조군 삼중 특이적 분자인 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37°C에서 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]

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

	TNF $\alpha$ 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 루시퍼라제를 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°C에서 48시간 동안 인큐베이션하였다. OVCAR8 세포와 T 세포를 또한 GFP를 표적화하는 대조군 삼중 특이적 분자인 GFP TriTAC(서열 번호 99)와 37°C에서 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> 값을 표 VI에 제시한다.

[0213]

[표 VI]

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

EC <sub>50</sub> 표	Caov3	OVCAR8
	CD69 (M)	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]

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 인큐ベ이션하였다. 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 인큐ベ이션하였다. 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**

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.

[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**

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 비히를 대조군을 주사하였다. 며칠마다 종양 부피를 측정하고 제36일에 연구를 종료하였다. [도 12]에 나타난 바와 같이, 비히를 대조군으로 주사한 마우스와 비교하여 MH6 TriTAC 분자를 주사한 마우스에서 종양 성장의 현저한 억제가 관찰되었다.

[0223] **실시예 13: 시노몰구스 원숭이에서 MH6T TriTAC의 약동학**

본 연구를 위해, 2마리의 시노몰구스 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.

[0224] **[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

[0225]

[0226] **실시예 14: 본 발명의 2가지 예시적인 삼중 특이적 분자의 최대 활성 및 노출을 위한 CD3 ε 결합 친화도의 측정**

본 연구를 위해 본 발명의 2가지 예시적인 삼중 특이적 분자, TriTAC 74 (서열 번호 100) 및 TriTAC 75 (서열 번호 101)의 CD3 ε, MSLN, 및 알부민 결합 친화도를 측정하였다. [도 14]에 나타낸 바와 같이, 두 분자의 결합 친화도는 종양 표적(MSLN) 및 알부민에 대해 유사하더라도, TriTAC74가 인간 CD3에 결합하는 데 있어 TriTAC75 보다 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<sub>50</sub> 값을 보여준다.

[0227] **[0228] CD3 ε 친화도의 차이는 시노몰구스 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.

[0231] [표 VIII]

TriTAC 74 및 TriTAC 75에 대한 약동학적 파라미터

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

[0232] 서열 표

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 1	9B1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTFSVRGMAWYRQAGNNRALVATMNPDGFP PNYADAVKGRFTISWDIAENTVYLQMNSLNSEDTTVYYCNSGPYWGQQGTQVTVSS

[0233]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 2	9F3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIPSIEQMGWYRQAPGKQRELVAALTSGG RANYADSVKGRFTISGDNRNRMVYLQMNSLKPEDTAIYYCSAGRFKGDYAQSGMDYWGKTLTVSS
서열 번호 3	7H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAFSGTTYTFDLMWSYRQAPGKQRTVVASISSDG RTSYADSVRGRFTISGENGKNTVYLQMNSLKLEDTAVYYCLGQRSGVRAFWGQGT QVTVSS
서열 번호 4	3B4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVASGSTSNINNMRWYRQAPGKERELVAVITRGG YAIYLDALKGRFTISRDNAATTLEMNSLKPEDTAVVCNADRVEGTSGPQLR DYFGQGTQVTVSS
서열 번호 5	4A2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGINAMGWYRQAPGKQRELVAVISRGG STNYADSVKGRFTISRDNAENTVSLQMNTLKPEDTAVFCNARTYTRHDYWGQGT QVTVSS
서열 번호 6	12D1	QVRLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASISAFLRMSVRWYRQDPSKQREWVATIDQLG RTNYADSVKGRFAISKDSTRNTVYLQMNLRPEDTAVYYCNAGGGPLGSRWLRGR HWGQGTQVTVSS
서열 번호 7	3G1	QVRLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRPFSINTMGWYRQAPGKQRELVASISSG DFTYTDSDKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNARRTYLPRRGSGWG QGTQVTVSS
서열 번호 8	2A1	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSQSDFTEDAMA WYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLDSSVRGRFTISRDIDKKTVYLQMDNLKPEDTGVYYCNSAPGAARNYWGQG TQVTVSS
서열 번호 9	6F3	QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSQSDFTEDAMA WYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLDSSVRGRFTISRDIDKKTVYLQMDNLKPEDTGVYYCNSAPGAARNVWGQG TQVTVSS
서열 번호 10	1H2	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSG SDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTL VTVSS
서열 번호 11	3F2	QVQIVESGGGLVQAGGSLRLSCASGLTYSIVAVGWYRQAPGKEREMVADISPVG NTNYADSVKGRFTISKENAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCHIVRGWDLERPGPGP IVYWGQGTQVTVSS
서열 번호 12	12C2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFGVYGMEMWFQAPGKQREWVASHTSTG YVYWRDSVKGRFTISRDNAKSTVYLQMNSLKPEDTAIYYCKANRGSYEYWGQGTQ VTVSS
서열 번호 13	2D1	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASSTTSSINSMSWYRQAQGKQREPVAITDRGS TSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYTCHVIADWRGYWGQGTQV TVSS
서열 번호	6H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCASGRTLSRYAMGWFRQAPGKERQFVAAISRSG

[0234]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
14		GTTRYSDSVKGRFTISRDNAANTFYLQMNNLRPDDTAVYYCNVRGGWGRTEYW QQGTQVTVSS
15	5D2	QVQLGESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSPNAMIWHRQAPGKQREPVASINSSG STNYGDSVKGRFTVS RDIVKNTMYLQMNSLKPEDTA VYYCSYDFRRGTQWGQG QVTVSS
16	7C4	QVQLVESGGGLVPSGGSLRLSCAASGATSAITNLGWYRRAPGQVREMVARISRE DKEDYEDSVKGRFTISRDNTQNLVYLQMNNLQPHDTAIYYCGAQRWGRGP GTTWG QGTQVTVSS
17	5F2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFRIRVMRWYRQAPGTERDLVAVISGSS TYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTA VYYCNADDG IARDYWGQGT QVTVSS
18	2C2	QVQLVESGGGLVQAGESRRLSCAVSGDTSKFKA VGWYRQAPGAQRELLAWINNSG VGNTAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNR LPEDTA VYYCRFYRRFGINKNYWGQ GTQVTVSS
19	5G2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGNKPMG WYRQAPGKQRELVA VISSDG GSTRYAALVKGRFTISRDNAKNTVYLQMESLVAEDTA VYYCNALRTYYLNDPVVF SWGQGTQVTVSS
20	9H2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLQMNSLTPEDTA VYYCNYIPLRGTLHDYWG QGTQVTVSS
21	5D4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVASGR TDITMGWYRQAPGKQRELVATISNRG TSNYANSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCNARKWGRNYWGQGTQ TVSS
22	2A4	QVQLVESGGGLVQARGSLRLSCTASGRTIGINDMAWYRQAPGNQRELVATITKG TTDYADSVDRGFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCNYT KREWA KDFEYWG QGTQVTVSS
23	7F1	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASAIGSINSMSWYRQAPGKQREPVA VITDRGS TSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA ITCHVIADWRGYWGQGTQV TVSS
24	5C2	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWFRQAPGEERELVATINRG STNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVYLQMNLKPEDTA VYYCNYI PYGGTLHDFWG QGTQVTVSS
25	2F4	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTTFSINSMSWYRQAPGNQREPVA VITNRGT TSYADSVKGRFTISRDNARNTVYLQMDSLKPEDTA ITCHVIADWRGYWGQGTQV TVSS
[0235]	2A2	QVQLVESGGGLVQAGGSITLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 상증 특이적 단백질	서열
26		TYYADAVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNADTTGTARDIYGQGT QVTVSS
서열 번호 27	11F3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTSTIDTMYWHRQAPGNERELVAYVTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TQVTVSS
서열 번호 28	10B3	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFSVSRSNAKIVYLQMNSLKPEDTAVYYCNYIPYGGTLHDFWG QGTQVTVSS
서열 번호 29	5H1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKORELVARISGRG VVVDYVESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVASYWGQGTQVTVS S
서열 번호 30	MH1 (5H1 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKORELVARISGRG VVVDYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQGTIVTVS S
서열 번호 31	MH2 (5H1 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKLEWVSRISGRG VVVDYVESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVASYWGQGTIVTVS S
서열 번호 32	MH3 (10B3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNYIPYGGTLHDFWG QGTIVTVSS
서열 번호 33	MH4 (10B3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNYIPYGGTLHDFWG QGTIVTVSS
서열 번호 34	MH5 (10B3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKLEWVFSFISSGG STNVRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNYIPYGGTLHDFWG QGTIVTVSS

[0236]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 35	MH6-GG (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGVVQAGGSRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGG
서열 번호 36	MH7-GG (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGVVQPGGSRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGKERELVAVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGG
서열 번호 37	MH8-GG (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGVVQPGGSRLSCAASGSTFSIRAMRWVRQAPGKLEWVSVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LVTVSSGG
서열 번호 38	MH9 (11F3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQAGGSRLSCVASGRTSTIDTMYWHRQAPGNERELVAYVTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TLVTVS
서열 번호 39	MH10 (11F3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGRTSTIDTMYWHRQAPGKERELVAYVTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG TLVTVSS
서열 번호 40	MH11 (11F3 의 예시적인 인간화 형태)	EVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGRTSTIDTMYWVRQAPGKLEWVSYVTSRG TSNVADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSVRTTSYPVDFWGQG 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	VKGRTFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
서열 번호 50	MSLN 결합 도메인의 예시적인 보존된 영역	WGQGTLVTVSS
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	MALPTARPLLGSCTPALGSLLFLLFSLGWQPSRTLGETGQEAAPLDGVLANP PNISLSPRQLLGFPCEAVSGLSTERVRELAVLAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSE PPEDLDALPLDLLLFLNPDASFSGPQACTRFFSRITKANVDLIPRGAPERQRLLPA ALACWGVRSLLSEADVRALEGLACDLPGRFAESAEVLLPRLVSCPGLDQDQQ EAARAALQGGGPPYGPPTWSVSTM DALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQRS SRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKAREIDE SIFYKKWELEACVDA LLATQMDRVNAIPTTYEQLDVLKHKLDELYFQGYPESVIQHLYFLKMSPEDIR KWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQA PRRPLPVQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDT LTAFYPGYLCLSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQQLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNM NGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQNVSMMLATFMKLR TDAVPLTVAEVQKL LGPHVEGLKAERHRPVRDWIILRQRQDDLTGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEAL SGTPCLLGP GPVLTVLALLLASTLA
서열 번호 58	9B1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSVRGM AWYRQAGNNRALVATMNP DGF PNYADAVKG RFTISWDIAENTVYLMQNSLNSEDTTVYYCNSGPYWGQGTQVTSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGS LSRSSQGT LVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNN LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGGGGGGGGGSQT VVTQEPLSLTVSPGGTVTLTCGSS TGA VTS GNYPNWVQOKPGQAPRGLIGGT KFLA PGT PARFSGSL LGKAA LTL SGV QP EDE A EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLT VHHH HHH
서열 번호 59	9F3 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGS LRLSCAAS GSIPSIEQMGWYRQAPGKQRELVAALTSGG RANYADSVKGRFTISGDNVRNMVYLMQNSLKP ED TAI YYCSA GRFKGDYAQ RSGM DYWGKGTLTVT VSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGN SRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDT AVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK

[0240]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGG SGGG APRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWV FGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 60	7H2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAFSGTTYTFDLMWSYRQAPGKQRTVVVASISSDG RTSYADSVRGRFTISGEGNKNTVYLQMNSLKLLEDTAVYYCLGQRSGVRAFWQGQT QVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSSLRSQQGTLTVTSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGGGGGGG GGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGTKL TVLHHHHHH
서열 번호 61	3B4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAVASGSTSNINNMRWYRQAPGKERELVAVITRGG YAIYLDAVKGRTFTISRDNNNAIYLEMNSLKPEDTAVYVCNADRVEGTSGGPQLR DYFGQGTQVTSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSSLRSQQGTLTVTSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGG SGGG APRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWV FGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 62	4A2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAASGSTFGINAMGWYRQAPGKQRELVAVISRGG STNYADSVKGRFTISRDNAENTVSLQMNTLKPEDTAVYFCNARTYTRHDYWGQGT QVTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSSLRSQQGTLTVTSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGGGGGGG GGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFGGTKL TVLHHHHHH
서열 번호 63	12D1 TriTAC	QVRLVESGGGLVQAGGSRLSCAASISAFRIMSVRWYRQDPSKQREWVATIDQLG RTNYADSVKGRFAISKDSTRNTVYLQMNLRPEDTAVYYCNAGGGPLGSRWLRGR

[0241]

서열 번호 예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
	HWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGS GGGGSGGGSGTQVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWF GGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 64	3G1 TriTAC QVRLVESGGGLVQAGESLRLSCAASGRPFSINTMGWYRQAPGKQRELVASI SSGDFTYTDVVKGRFTISRDNNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQTLTVSSGGGS GGGGSGGGTQVVTQEPSTVSPGGTVTLCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWF GGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 65	2A1 TriTAC QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSGSDFTEDAMA WYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLD SVRGRFTISRDI DKKT VYLQMDNL KPEDT GVYYCNS APGAARN YWGQG TQVT VSSGGG GGGSE VQL VESGG GLVQPG NSLRL SCAAS GFT FNKYAM NWRQ APG KGLEW VARIR SKYNN ATYYAD SVKDR FTISR DDSK NTAYL QMNN LKTED TAVYY CVRH GNFG NSYIS WAYWG QTLTV SSGGG GGGG SGTQ VVTQ EPSTV SPGG TVTLC GSSTGA UTSG NYPNW VQQK PGQA RGLI GGTKFL APGTP ARFSG SLLGG KAALT LSGVQ PEDEA EYYC WLWYS NRWF GGGT KLTV LHHHHHH
서열 번호 66	6F3 TriTAC QVQPVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSGSDFTEDAMA WYRQASGKERESVAFVSKDG KRILYLD SVRGRFTISRDI YKK VYLQMDNL KPEDT GVYYCNS APGAARN YWGQG TQVT VSSGGG GGGSE VQL VESGG GLVQPG NSLRL SCAAS GFT FNKYAM NWRQ APG KGLEW VARIR SKYNN ATYYAD SVKDR FTISR DDSK NTAYL QMNN LKTED TAVYY CVRH GNFG NSYIS WAYWG QTLTV SSGGG GGGG SGTQ VVTQ EPSTV SPGG TVTLC GSSTGA UTSG NYPNW VQQK PGQA RGLI GGTKFL APGTP ARFSG SLLGG KAALT LSGVQ PEDEA EYYC WLWYS NRWF GGGT KLTV LHHHHHH

[0242]

서열 번호 67	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열 GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 68	1H2 TriTAC	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSSLRSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSSLRSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAWWGQGTIVTWSGGGGSGGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 69	3F2 TriTAC	QVQIVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGLTYSIVAVGWRQAPGKEREMVADISPVGNNTYADSVKGRFTISKENAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCHIVRGWLDERPGPGPIVYWGQGTQTVTWSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSSLRSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAWWGQGTIVTWSGGGGSGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFGGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 70	12C2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFGVYGMEMWFRQAPGKQREWVASHTSTGYVYRDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCKANRGSYEYWQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSSLRSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAWWGQGTIVTWSGGGGSGGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFGGGTKLTVLHHHHHH
[0243]	2D1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASSTTSSINSMSWYRQAQGKQREPVAITDRGSTSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYTCHVIADWRGYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSSLRSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAWWGQGTIVTWSGGGGSGGGGGGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFGGGTKLTVLHHHHHH

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		IGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTTQEPSTLVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGTKLT LHHHHHH
서열 번호 71	6H2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSRYAMGWFQAPGKERQFVAISRSG GTTRYSDSVKGRFTISRDNAANTFYLQMNNLRPDDTAVYYCNVRRGWGRTELYW GQGTQVTSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGSGG GGGGGGSGTQVVTQEPSTLVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGTKLT LTVLHHHHHH
서열 번호 72	5D2 TriTAC	QVQLGESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSPNAMIWHRQAPGKQREPVASINSSG STNYGDSVKGRFTVSRDIVKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCSYSDFRRGQTQYWQGQ TQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSW APGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNT AYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGSGGG GGGGSGTQVVTQEPSTLVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGTKLT LTVLHHHHHH
서열 번호 73	7C4 TriTAC	QVQLVESGGGLVPSGGSLRLSCAASGATSAITNLGYRRAVGQVREMVARISRE DKEDYEDSVKGRFTISRDNTQNLVYLQMNNLQPHDTAIYYCGAQRWGRGP GTWTWG QGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSW RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGSGGG GGGGGGSGTQVVTQEPSTLVSPGGTVLTCGSSTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPR GLIGGTTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGG TKLT LTVLHHHHHH

[0244]

서열 번호 예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 74	5F2 TriTAC QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFRIRVMRWYRQAPGTERDLVAVISGSS TYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNADDSGIARDYWQGQT QTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSQDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGGGSG GGGSQTVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSGTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL TVLHHHHHH
서열 번호 75	2C2 TriTAC QVQLVESGGGLVQAGESRRLSCAVSGDTSFKAVGWYRQAPGAQRELLAWINNSG VGNTAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNRITPEDTDVYYCFYRRFGINKNYWQ GTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSQDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA SGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKN TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGGG SGGGGSQTVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSGTGAUTSGNYPNWVQQKPGQAPRGL IGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLHHHHHH
서열 번호 76	5G2 TriTAC QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTFGNPKPMGWYRQAPGKQRELVAIVSSDG GSTRYALVKGRTISRDNAKNTVYLQMESLVAEDTAVYYCNALRTYYLNDPVVF SWGQGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSQDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLRSQGTLVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKL SCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGG GGGGSGGGGSQTVTQEPSTLVSPGGTVTLTCGSGTGAUTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLHHHHHH
서열 번호 77	9H2 TriTAC QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFISSGG STNVRDSVKGRFSVSRSACKNTVYLQMNSLTPEDETAVYYCNYIPLRGTLHDYWG QGTQVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSW RQAPGKGLEWVSSISGSQDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLRSQGTLVTVSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGGG

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		GSGGGGSQTVVTQEPQLTVSPGGTVTLCGSSGTAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFAGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 78	5D4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTDRTTMGWYRQAPGKQRELVATISNRG TSNYANSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNARKWGRNYWGQGTQ VTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNLSRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSSLRSQQGTLTVTSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGGGGGGG GGSQTVVTQEPQLTVSPGGTVTLCGSSGTAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKLFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFAGGGKLT VLHHHHHH
서열 번호 79	2A4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQARGSLRLSCTASGRТИGINDMAWYRQAPGNQRELVATITKGG TTDYADSDVDRGFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNTKREWAKDFEYWG QGTQTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNLSRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSSLRSQQGTLTVTSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDS NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGGG GSGGGGSQTVVTQEPQLTVSPGGTVTLCGSSGTAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFAGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 80	7F1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASAIGSINSMSWYRQAPGKQREPVAITDRGS TSYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYTCHVIADWRGYWGQGTQV TVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNLSRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSSLRSQQGTLTVTSSGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTIVTSSGGGGGGGGGG GSQTVVTQEPQLTVSPGGTVTLCGSSGTAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCWLWYSNRWVFAGGGKLT LHHHHHH
서열 번호 81	5C2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSTSSINTMYWFRQAPGEERELVATINRG STNVRDSVKGRFSVSRSDAKNIVYLQMNRKPEDTAVYYCNTYIPYGGTLHDFWG QGTQTVSSGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNLSRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGSTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA

[0246]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
		VYCTIGGSLSRSSQCTLTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLTVSSGGGSGGG GSGGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 82	2F4 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTTSTTFSTINSMSWYRQAPGNQREPVA ITNRGT TSYADSVKGRFTISRDNA RTVYLQMDSLKP EDTAIYTCHVIADWRGYWGQGTQV TVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGGS DLYADSVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCT IGGSLSRSSQGT LTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFT FNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYL QMNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LTVSSGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWFGGGKLT LHHHHHH
서열 번호 83	2A2 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLV AVIYGSS TYYADAVKGRFTISRDNA KTLYLQMNLK EDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT QTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGGS DLYADSVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRP EDTAVYY CTIGGSLSRSSQGT LTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTA YLMQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LTVSSGGGSGGGSG GGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWFGGGKLT LTVLHHHHHH
서열 번호 84	11F3 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGR TSTIDTMWHRQAPGNERELVAYV TSRG TSNVADSVKGRFTISRDNA KTAYLQMNSLKP EDTAVYYCSVRT TSYPVDFWGQG TQTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGGS DLYADSVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRP EDTAVYY YCTIGGSLSRSSQGT LTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAAS GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTA YLMQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGT LTVSSGGGSGGGSG GGGSQTVVTQEPSTVSPGGTVLTCGSSTGA VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLI GGKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC VLWYSNRWFGGGKLT LTVLHHHHHH

[0247]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
서열 번호 85	10B3 TriTAC	QVQLVESGGGLVQAGSRLSCAASGSTSSINTMYWYRQAPGKERELVAFFSSGG STNVRDSVKGRFSVSRDSAKNIVLQMNSLKPEDTAVYYCNYIPYGGTLHDFWG QGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGGSCTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRG LIGGTTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFVGGG TKLTVLHHHHHH
서열 번호 86	5H1 TriTAC	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGDWSANFMYWYRQAPGKQRELVARISRG VVDYVESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVASYWGQGTQTVVS SGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGGSCTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGKFL APGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWFVGGGTKLTVLHH 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	QVQLVESGGVVQAGGSLTLSKAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKGRTFISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNADTIGTARDYWGQGT LTVSSGGGSGGSEVQLVESGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRTFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTILTVSSGGGSGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAINWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTA YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTILTVSSGGGSGGGSG GGGSQTVVTQEPSSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG GTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGTKL TVLHHHHHHH
서열 번호 99	GFP TriTAC	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAG DRSSYEDSVKGRTFISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNFGFEYWQGQTQ VTVSSGGGSGGSEVQLVESGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRTFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTILTVSSGGGSGGSEVQLVESGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAINWVRQAPKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAY LQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTILTVSSGGGSGGGSG GGSQTVVTQEPSSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG TKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGTKL VLHHHHHHH
서열 번호	TriTAC 74	QVQLVESGGVVQAGGSLRLSCAASGSTFSIRAMRWYRQAPGTERDLVAVIYGSSYYADA

[0249]

서열 번호	예시적인 MSLN 결합 삼중 특이적 단백질	서열
100		VKGRTFISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA DTIGTARDYWGQGTLTVTSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGN S LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYADSVKGRFTI S RDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LTVTSSGGGG SGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGNTF NKYAMNW VRQAPGKGLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKDRFTI S RDSSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGD SYIS YWAYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGGGGGGSQTVT CEP SLTVPGGT VTLTCGSSTGA VTHGNYPNWW QQPKQAPRGLIGGTVKLA PGT PARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWV FGGGTKLTVLHHHHHH
101	TriTAC 75	QVQLVESGGVVQAGGS LRLSCAASG STFSIRAMR WYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKG RFTI S RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA DTIGTARDYWGQGT LTVTSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGN S LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTI S RDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYY CTIGGSLSVSSQGT LTVTSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTP NKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTI S RDSSKNTA YLQMNNLKT EDTAVYYCVRHANFG NSYIS YWAYWGQGT LTVTSSGGGGSGGGSG GGGSQT VVT QEP SLTVPGGT VTLTCASSTGA VTS GNYPNWWQOKPGQAPRGLIG GTKFLVPGT PARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKL T VLVHHHHHH
102	항-MSLN- MH6T	QVQLVESGGVVQAGGS LRLSCAASG STFSIRAMR WYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKG RFTI S RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA DTIGTARDYWGQGT LTVSS
103	MH6 (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGVVQAGGS LRLSCAASG STFSIRAMR WYRQAPGTERDLVAVIYGSS TYYADAVKG RFTI S RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA DTIGTARDYWGQGT LTVSS
104	MH7 (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGVVQPGGSLRLSCAASG STFSIRAMR WYRQAPGKERELVAVIYGSS TYYADAVKG RFTI S RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA DTIGTARDYWGQGT LTVSS
105	MH8 (2A2 의 예시적인 인간화 형태)	QVQLVESGGVVQPGGSLRLSCAASG STFSIRAMR WVRQAPGKGLEWVSVIYGSS TYYADAVKG RFTI S RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA DTIGTARDYWGQGT LTVSS

[0250]

본 발명의 예시적인 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 CDR에 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	GSTSNIINNMR
110	4A2	GSTFGINAMG
111	12D1	ISAFRLMSVR
112	3G1	GRPFSINTMG
113	2A1	GSDFTEDAMA
114	6F3	GSDFTEDAMA
115	1H2	GFTFSSFGMS
116	3F2	GLTYSIVAVG
117	12C2	GLTFGVYGM
118	2D1	TTSSINSMS
119	6H2	GRTLSRYAMG
120	5D2	GSIFSPNAMI
121	7C4	GATSAITNLG
122	5F2	GSTFRIRVMR
123	2C2	GDTSKFKAVG
124	5G2	GSTFGNKPML
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	GGDWASANFMY
135	MH2	GGDWASANFMY
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 메소텔린 결합 삼중 특이적 단백질의 CDR2에 대한 서열 표

서열 번호	예시적인 삼중 특이적 단백질/TriTAC	CDR2 서열
145	9B1	TMNPDGFPNYADAVKGRFT
146	9F3	ALTSGGRANYADSVKGRFT
147	7H2	SISSDGRTSYADSVRGRFT
148	3B4	VITRGGYAIYLDAMVKGRFT
149	4A2	VISRGGSTNYADSVKGRFT
150	12D1	TIDQLGRTNYADSVKGRFA
151	3G1	SISSSGDFTYTDHSVKGRT
152	2A1	FVSKDGKRILYLDHSVGRFT
153	6F3	FVSKDGKRILYLDHSVGRFT
154	1H2	SISGSGSDTLYADSVKGRFT
155	3F2	DISPVGNTNYADSVKGRFT
156	12C2	SHTSTGYVYYRDSVKGRFT
157	2D1	VITDRGSTSYYADSVKGRFT
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	TITKGTTDYADSVVDGRFT
167	7F1	VITDRGSTSYYADSVKGRFT
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 CDR3에 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	VRGWLDERPGPGPIVY
195	12C2	NRGSYEY
196	2D1	IADWRGY
197	6H2	RRRGWGRTLEY
198	5D2	SDFRRGTQY
199	7C4	QRWGRGPGTT
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	QVRLVESGGGLVQAGESRLRLSCAAS
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	QVQLVESGGGVQAGGSLRLSCAAS
257	MH7	QVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAAS
258	MH8	QVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAAS
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	WYRQAQQGKQREPVA
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	ISWDIAENTVYLQMNSLNSEDTTVYYCNS
302	9F3	ISGDNVRNVMVYLQMNSLKPEDTAIYYCSA
303	7H2	ISGENGKNTVYLQMNSLKLEDTAVYYCLG
304	3B4	ISRDNAANNAIYLEMNSLKPEDTAVYVCNA
305	4A2	ISRDNAENTVSLQMNTLKPEDTAVYFCNA
306	12D1	ISKDSTRNTVYLQMNLKPEDTAVYYCNA
307	3G1	ISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNA
308	2A1	ISRDIKKTVYLQMDNLKPEDTGVYYCNS
309	6F3	ISRDIYKKTVYLQMDNLKPEDTGVYYCNS
310	1H2	ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI
311	3F2	ISKENAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCHI
312	12C2	ISRDNAKSTVYLQMNSLKPEDTAIYYCKA
313	2D1	ISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYTCHV
314	6H2	ISRDNAANTFYLQMNNLRPDDTAVYYCNV
315	5D2	VSRDIVKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCSY
316	7C4	ISRDNTQNLVYLQMNNLQPHDTAIYYCGA
317	5F2	ISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNA
318	2C2	ISRDNAKNTVYLQMNRLLKPEDTDVYYCRF
319	5G2	ISRDNAKNTVYLQMESLVAEDTAVYYCNA
320	9H2	VSRDSAKNIVYLQMNSLTPEDTAVYYCNT
321	5D4	ISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNA
322	2A4	ISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNT
323	7F1	ISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYTCHV
324	5C2	VSRDSAKNIVYLQMNRLLKPEDTAVYYCNT
325	2F4	ISRDNARNTVYLQMDSLKPEDTAIYTCHV
326	2A2	ISRDNAKNTLYLQMNNLKPEDTAVYYCNA
327	11F3	ISRDNAKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCSV
328	10B3	VSRDSAKNIVYLQMNSLKPEDTAVYYCNT
329	MH1	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAV
330	MH2	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAV
331	MH3	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNT
332	MH4	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNT
333	MH5	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNT
334	MH6	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA
335	MH7	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA
336	MH8	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA
337	MH9	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSV
338	MH10	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSV
339	MH11	ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSV

[0256]

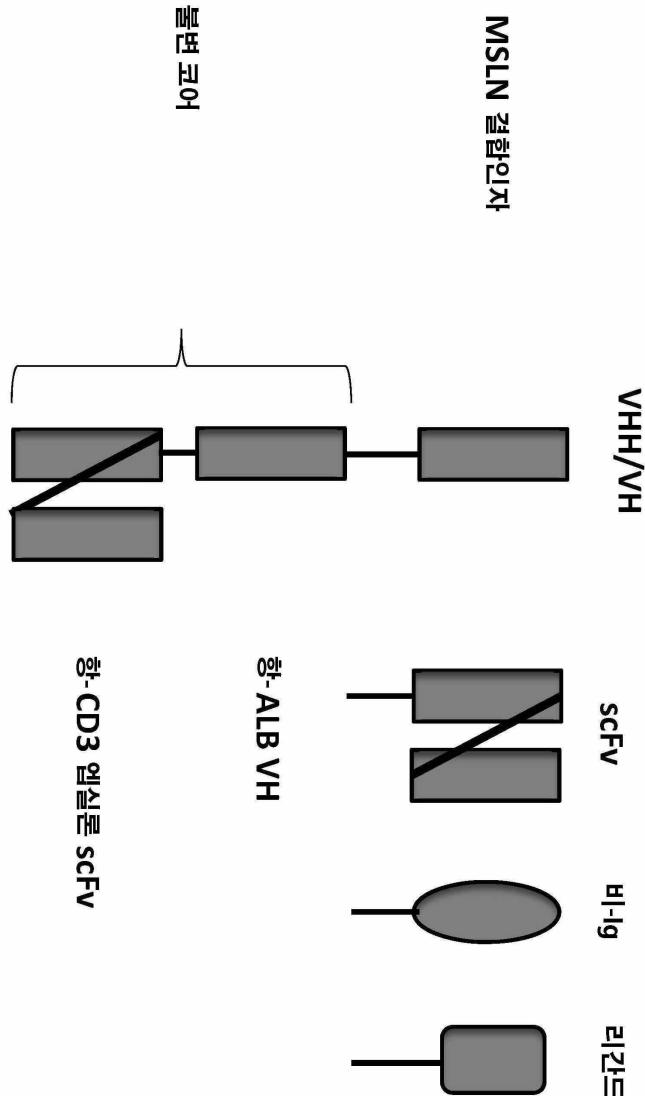
## 본 발명의 예시적인 MSLN 삼중 특이 적 결합 단백질의 프레임워크 영역 4 (f4)

서열 번호	예시적인 삼중 특이 적 단백질/TriTAC	프레임워크 4
340	9B1	WGQGTQVTVSS
341	9F3	WGKGTILTVSS
342	7H2	WGQGTQVTVSS
343	3B4	FGQGTQVTVSS
344	4A2	WGQGTQVTVSS
345	12D1	WGQGTQVTVSS
346	3G1	WGQGTQVTVSS
347	2A1	WGQGTQVTVSS
348	6F3	WGQGTQVTVSS
349	1H2	QGTLTVSS
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	WGQGTLTVSS
369	MH2	WGQGTLTVSS
370	MH3	WGQGTLTVSS
371	MH4	WGQGTLTVSS
372	MH5	WGQGTLTVSS
373	MH6	WGQGTLTVSSGG
374	MH7	WGQGTLTVSSGG
375	MH8	WGQGTLTVSSGG
376	MH9	WGQGTLTVVS
377	MH10	WGQGTLTVSS
378	MH11	WGQGTLTVSS

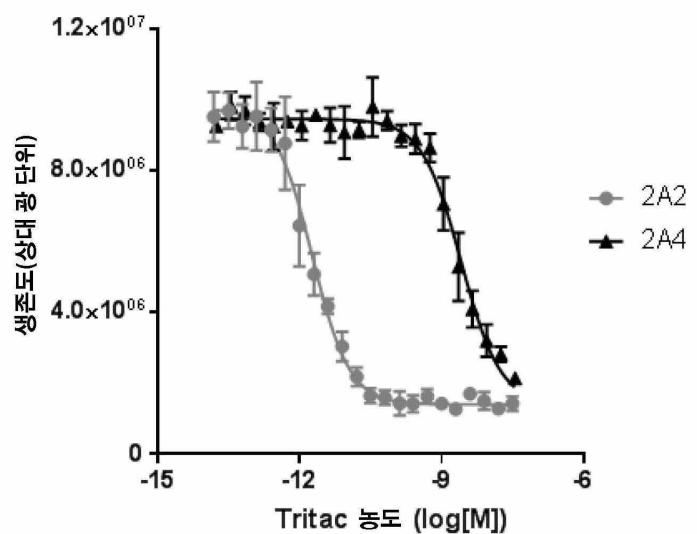
[0257]

도면

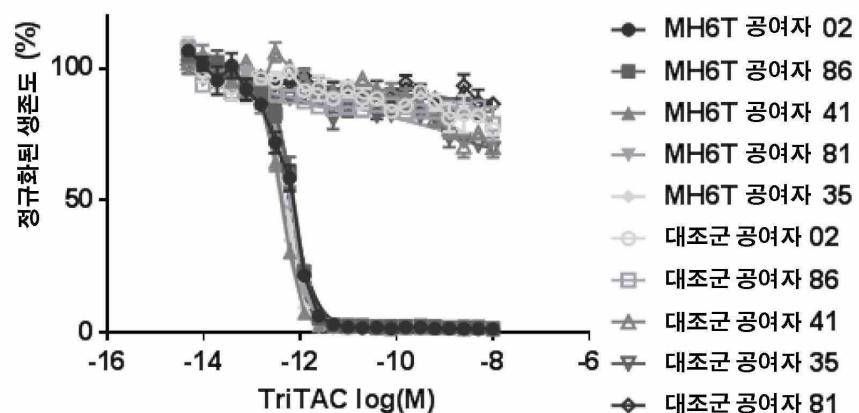
도면1



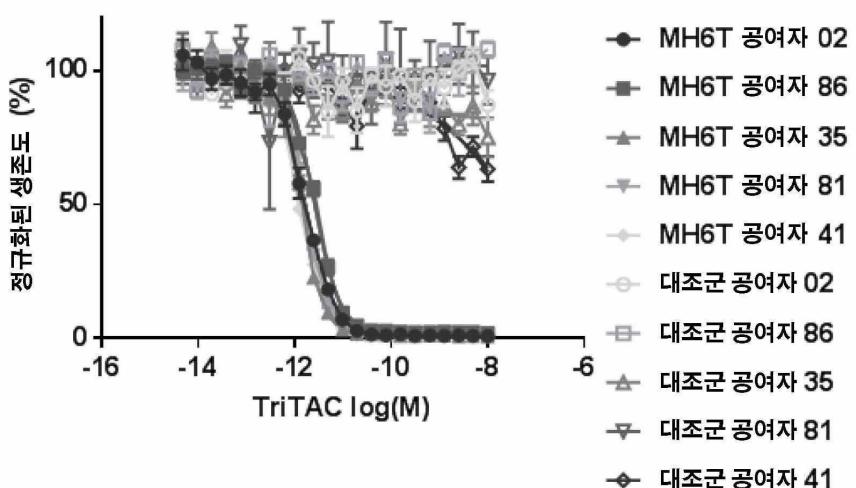
도면2



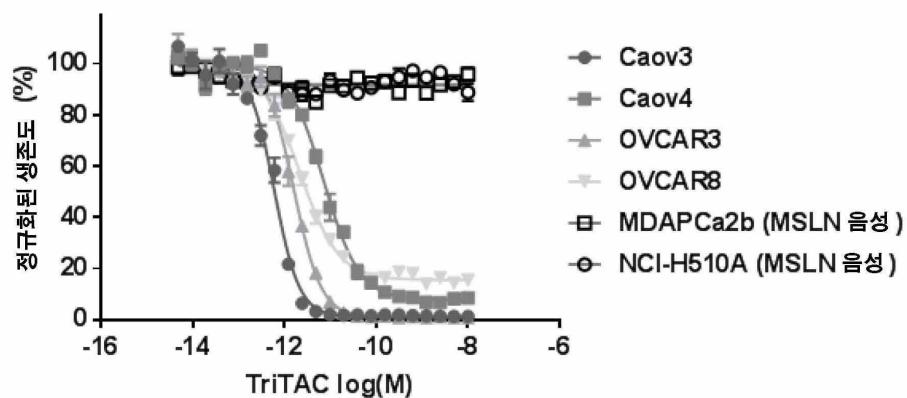
도면3



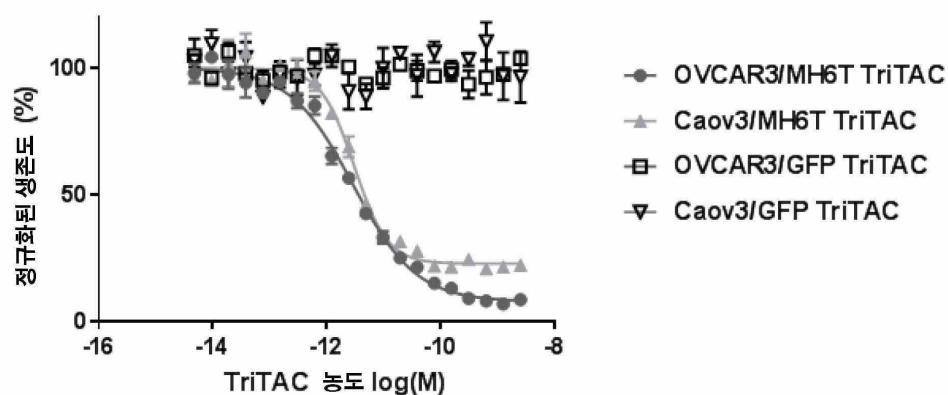
도면4



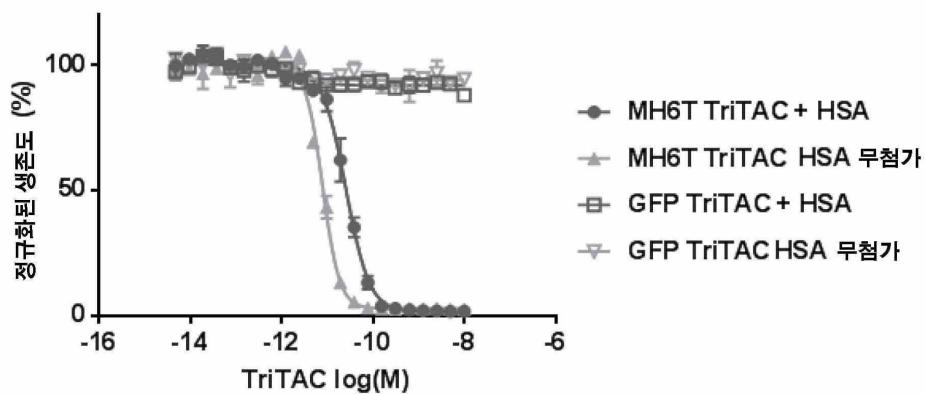
도면5



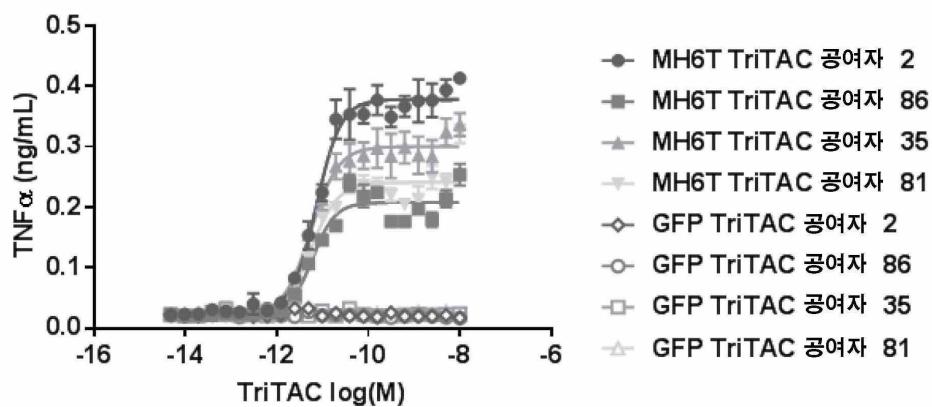
도면6



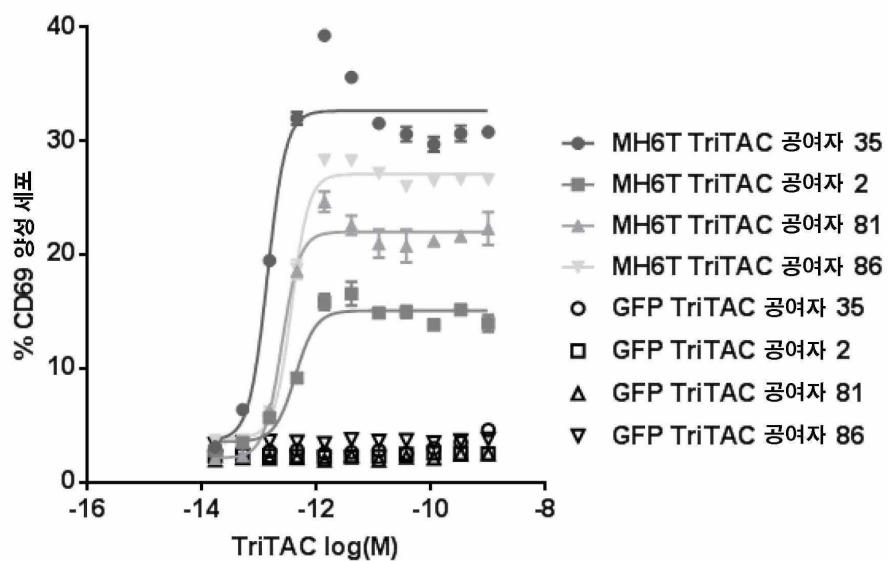
도면7



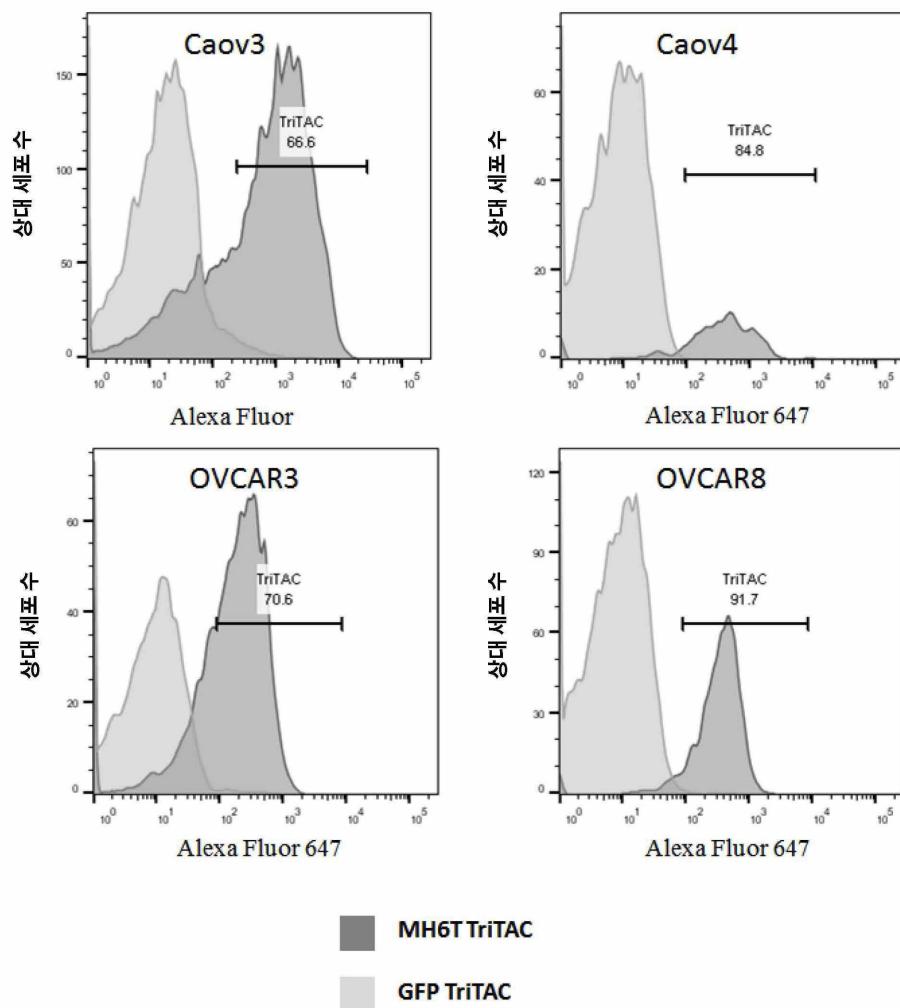
## 도면8



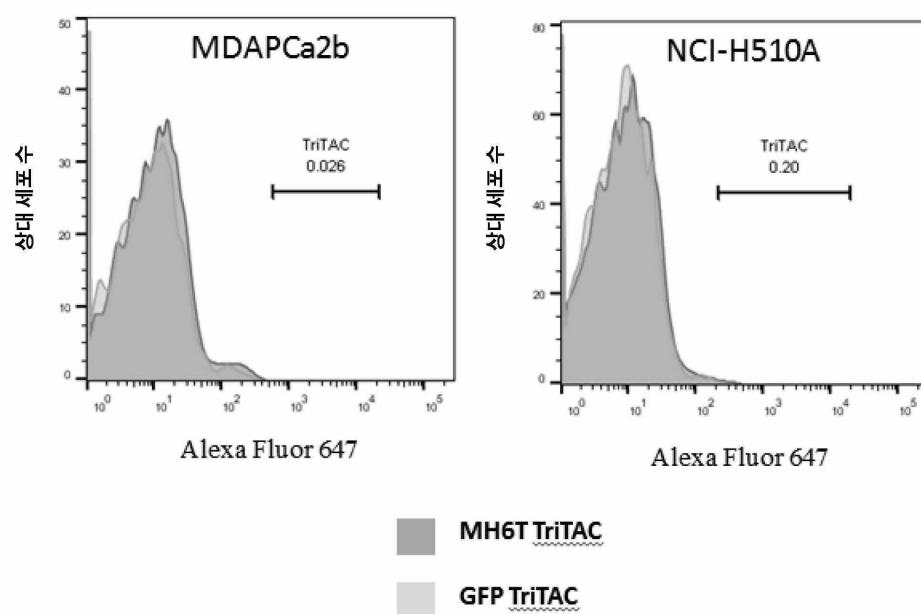
## 도면9



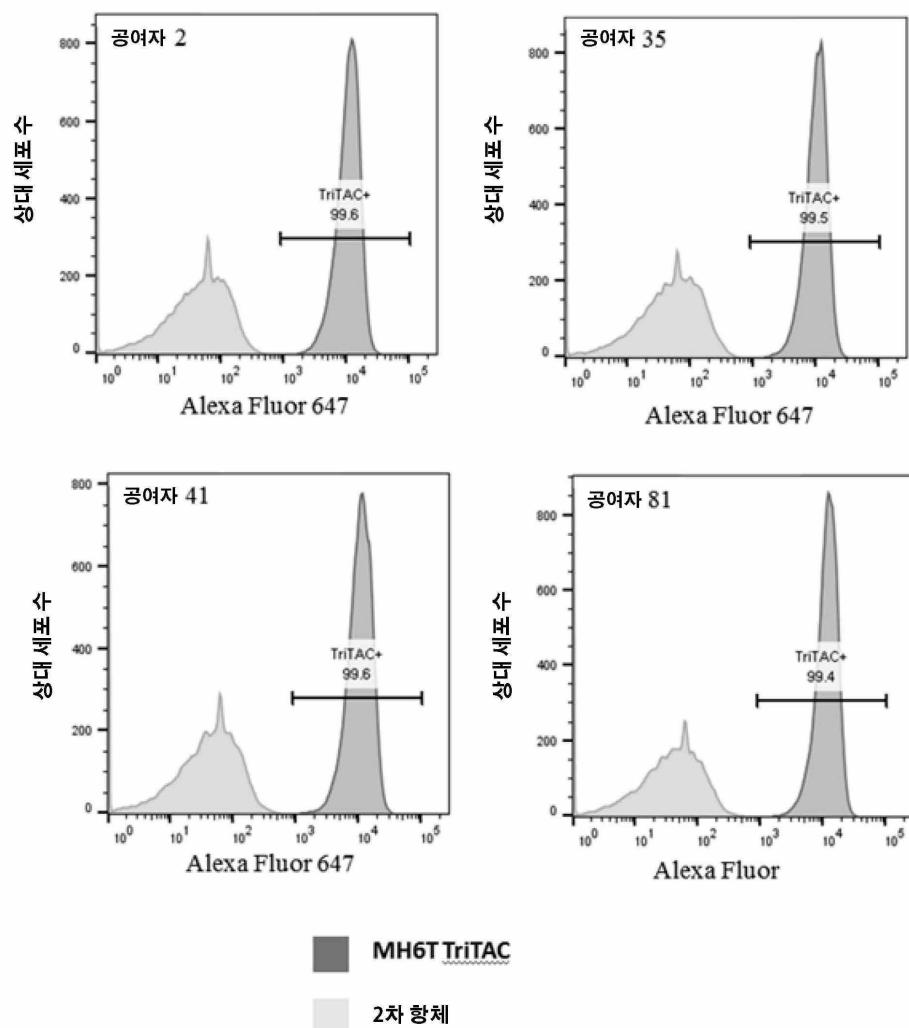
## 도면10a



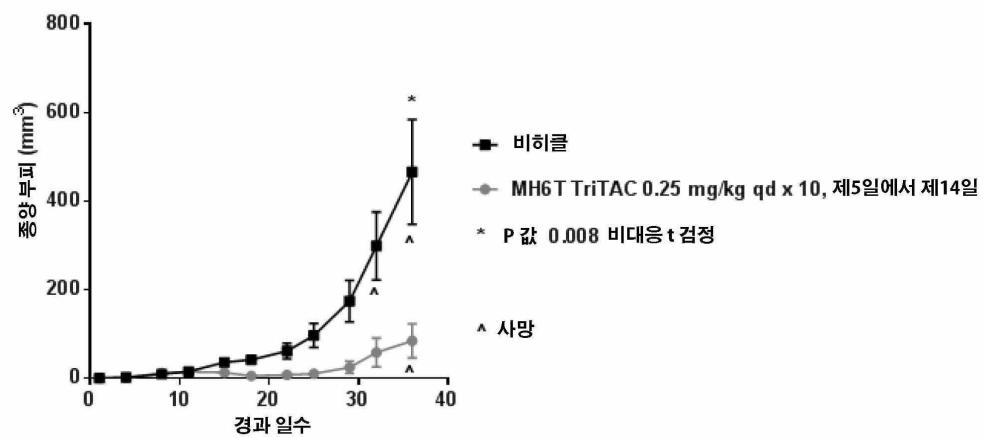
## 도면10b



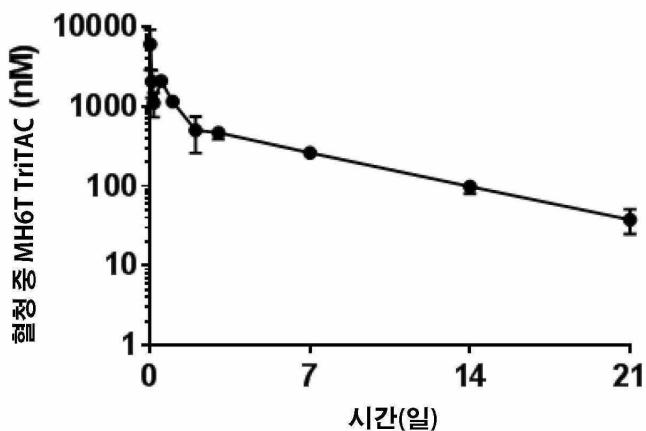
## 도면11



## 도면12



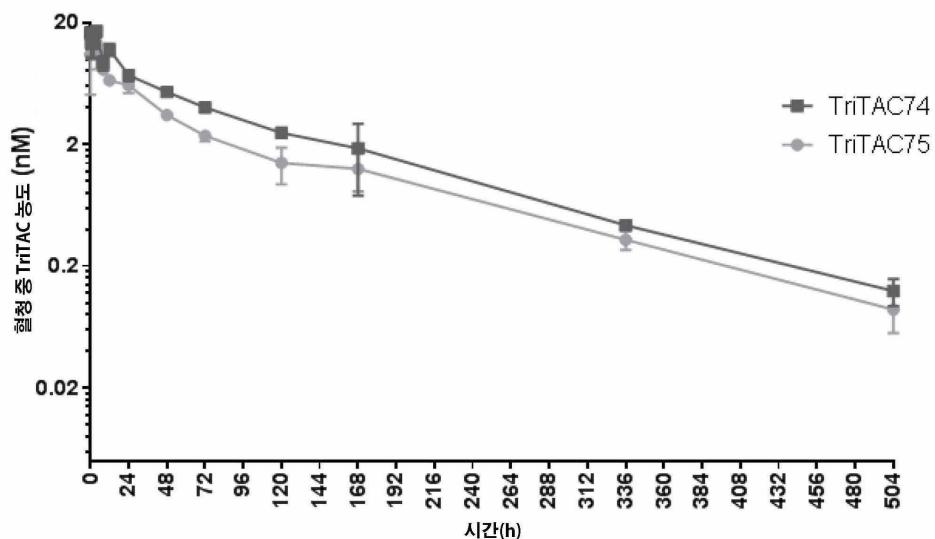
## 도면13



## 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
시노 혈청 중 안정성/HSA 변화 (M): SKOV3 TDCC를 사용하여 측정됨	50% 시노 혈청	5.3E-09	3.0E-08
시노 혈청에서 혈청 중 안정성 및 활성 (M): OVCAR TDCC에 의해 측정됨, +/- 20% 시노 혈청에서 분석 실시	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
	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



## 서 열 목 록

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 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

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 2

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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												
Gln	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Leu	Val
	35			40											
Ala	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Arg	Ala	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
	50		55												
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												
Ala	Gly	Arg	Phe	Lys	Gly	Asp	Tyr	Ala	Gln	Arg	Ser	Gly	Met	Asp	Tyr
	100		105												
Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
	115		120												

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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												

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

&lt;211&gt; 123

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 4  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser 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 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 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

&lt;400&gt; 6

Gln Val Arg Leu Val Glu Ser 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

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 7

Gln Val Arg Leu Val Glu Ser 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

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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	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														

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 115

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 10

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

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 15

Gln Val Gln Leu Gly Glu Ser 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

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 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

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 19

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

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

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 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															
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Ser	Ile	Asn
20															
Thr	Met	Tyr	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Leu	Val
35															
Ala	Phe	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Val	Arg	Asp	Ser	Val	Lys

50															
Gly	Arg	Phe	Ser	Val	Ser	Arg	Asp	Ser	Ala	Lys	Asn	Ile	Val	Tyr	Leu
65															
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn
85															
Thr	Tyr	Ile	Pro	Leu	Arg	Gly	Thr	Leu	His	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
100															
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															
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Arg	Thr	Asp	Arg	Ile	Thr
20															
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 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

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 114

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 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 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 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 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 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 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 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

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 30

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly 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

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 111

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 31

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly 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 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

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 33

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly 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 Thr Leu His Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 34

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

1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly 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 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 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

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
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		

1

<210> 37

<211> 118

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 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 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

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 56

Asn Ala Asp Thr Ile Gly Thr Ala Arg Asp

1 5 10

&lt;210

&gt; 57

&lt;211&gt; 630

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 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 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 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

&lt;211&gt; 498

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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	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	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 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 Ser Gly Gly Gly Ser 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
Trp Val Phe 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

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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 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 Ser Gly Gly Ser  
 245 250 255  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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  
 370 375 380  
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser 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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln

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

Leu Val Glu Ser 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 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly Ser		
370	375	380
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 Thr Lys Leu Thr		
485	490	495
Val Leu 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 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 Ser

115 120 125

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

245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 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
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		
370	375	380
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
385	390	395
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
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		
500	505	510

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 504

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 95Ala Arg Thr Tyr Thr Arg His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln  
115 120 125

Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly Ser

370 375 380

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 Thr Lys Leu Thr

485

490

495

Val Leu His His His His His

500

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 510

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 63

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

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

Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser 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

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 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 Ser Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
 245 250 255  
 Val Glu Ser 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
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln		320
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 Ser Gly Gly		
370	375	380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro		
385	390	395
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser		400
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
Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Thr		480
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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly Gly

370                    375                    380

Ser 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

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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly Gly

370	375	380
-----	-----	-----

Ser 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 Thr Lys Leu

485 490 495

Thr Val Leu 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 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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125

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

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

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

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

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser 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

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

485 490 495

Leu 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 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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

115 120 125

Glu Ser 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 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 Ser 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 Thr Lys Leu Thr Val Leu

485

490

495

His His His His His His

500

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 508

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 71

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg 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 Ser Gly Gly Gly  
 115 120 125  
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Glu Leu 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln  
 245 250 255  
 Leu Val Glu Ser 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 Ser Gly  
 370 375 380

Gly Gly Gly Ser 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

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 72

Gln Val Gln Leu Gly Glu Ser 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 60Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Val Lys Asn Thr Met Tyr Leu  
65 70 75 80Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser  
85 90 95Tyr Ser Asp Phe Arg Arg Gly Thr Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val  
115 120 125Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu  
130 135 140Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met  
145 150 155 160Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser  
165 170 175Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
180 185 190Arg 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
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu		
245	250	255
Ser 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
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 Ser Gly Gly Gly		
370	375	380
Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu		
385	390	395
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

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 507

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 Ser Gly Gly Ser

115                    120                    125

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

245 250 255

Val Glu Ser 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 Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser 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 Thr

485                    490                    495

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

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

Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly Ser

370 375 380

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 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

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 Ser Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly

370 375 380

Gly Ser 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 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 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 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
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu		
245	250	255
Val Gln Leu Val Glu Ser 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		
370	375	380
Ser Gly Gly Gly Ser 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 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 Ser Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
 245 250 255  
 Val Glu Ser 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 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 Thr

485

490

495

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His

500

505

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 503

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 78

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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
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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu		
115	120	125
Val Glu Ser 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
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
Gly Gly Gly Ser 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
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 Ser 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
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
Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val		
485	490	495
Leu His His His His His		
500		

<210> 79

<211> 507

<212> PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 60Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95Thr Lys Arg Arg Glu Trp Ala Lys Asp Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
115 120 125Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn  
130 135 140Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
145 150 155 160Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
165 170 175Ser Ser Ile Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val  
180 185 190Lys 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu		
245	250	255
Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro 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 Ser Gly Gly		
370	375	380
Gly Gly Ser 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

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 502

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 Ser 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 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 Ser 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 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 Thr Lys Leu Thr Val Leu

485                    490                    495

His His His His His

500

<210> 81

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 81

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr 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 Thr Leu His Asp Phe Trp Gly Gln Gly

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

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

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

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

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

Val Glu Ser 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 Ser Gly Gly

370	375	380
-----	-----	-----

Gly Gly Ser 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 Thr

485	490	495
-----	-----	-----

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

115 120 125

Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly Ser		
370	375	380
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 Thr Lys Leu Thr

485 490 495

Val Leu 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 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 Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly

370

375

380

Ser 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 Thr Lys Leu

485

490

495

Thr Val Leu His His His His His

500

505

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 507

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

&lt;400&gt; 85

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr 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 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
 115                  120                  125  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
 245                  250                  255  
 Val Glu Ser 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 Ser Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ser 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 Thr

485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His

500 505

<210> 86

<211> 499

<212> PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 60Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80Gln 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 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 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 Ser Gly Gly Ser 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

465                    470                    475                    480

Arg Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His

485                    490                    495

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

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

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 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser

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

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

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

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

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

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

20 25 30

Gly Gly Ser 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 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser 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 Ser"

repeating units

<400> 92

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

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser 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

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

Gly Gly

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

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

1                5                10                15

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 Ser 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 Ser 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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 Ser Gly Gly Gly Ser  
 370 375 380  
 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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu  
                  115                 120                 125

Val Glu Ser 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 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 Ser 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
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
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		
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 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser 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 Ser 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 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 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 Ser Gly Gly Gly Ser		
370	375	380
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 His Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly		
420	425	430
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile 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
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr		
485	490	495
Val Leu His His His His His		
500		

&lt;210&gt; 101

&lt;211&gt; 504

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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 Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln

115 120 125

Leu Val Glu Ser 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
Gly Gly Gly Ser 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
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 Ser Gly Gly Gly Ser		
370	375	380
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 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 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

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 104

&lt;211&gt; 116

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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
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 Val Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
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
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

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 124

Gly Ser Thr Phe Gly Asn Lys Pro Met Gly

1 5 10

&lt;210&gt; 125

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 125

Gly Ser Thr Ser Ser Ile Asn Thr Met Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 126

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 126

Gly Arg Thr Asp Arg Ile Thr Thr Met Gly

1 5 10

&lt;210&gt; 127

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;400&gt; 142

Gly Arg Thr Ser Thr Ile Asp Thr Met Tyr  
 1                   5                   10

&lt;210&gt; 143

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 143

Gly Arg Thr Ser Thr Ile Asp Thr Met Tyr  
 1                   5                   10

&lt;210&gt; 144

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 144

Gly Arg Thr Ser Thr Ile Asp Thr Met Tyr  
 1                   5                   10

&lt;210&gt; 145

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 145

Thr Met Asn Pro Asp Gly Phe Pro Asn Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly  
 1                   5                   10                   15  
 Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 146

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 146

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

1

5

10

15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 147

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 147

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

1

5

10

15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 148

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 148

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

1

5

10

15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 149

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 149

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 150

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 150

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

1 5 10 15

Arg Phe Ala

&lt;210&gt; 151

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 151

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 152

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 153

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 154

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 155

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 155

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 156

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 156

Ser His Thr Ser Thr Gly Tyr Val Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 157

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 157

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 158

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 159

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 159

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 160

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 161

&lt;211&gt; 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

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 167

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 168

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 168

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

1 5 10 15

Arg Phe Ser

&lt;210&gt; 169

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 169

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

1 5 10 15

Arg Phe Thr

&lt;210&gt; 170

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; 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

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

&lt;400&gt; 222

Arg Thr Thr Ser Tyr Pro Val Asp Phe

1 5

&lt;210&gt; 223

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 224

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 225

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 291

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser  
1 5 10

&lt;210&gt; 292

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 292

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val Ala  
1 5 10

&lt;210&gt; 293

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 293

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val Ala  
1 5 10

&lt;210&gt; 294

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

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

&lt;210&gt; 302

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 303

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 304

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 329

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 330

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 331

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 332

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 333

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 334

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 335

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 336

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 337

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 338

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 339

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 340

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 340

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

&lt;210&gt; 341

&lt;211&gt;

&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 341

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

&lt;210&gt; 342

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 342

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

&lt;210&gt; 343

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 343

Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10

&lt;210&gt; 344

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; 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

1 5