



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0050137
(43) 공개일자 2025년04월14일

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7011014(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년09월18일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2020-7009742
원출원일자(국제) 2018년09월18일
심사청구일자 2021년09월17일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2025년04월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/051610
(87) 국제공개번호 WO 2019/056023
국제공개일자 2019년03월21일</p> <p>(30) 우선권주장
62/560,143 2017년09월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린 스트리트 1111 12층</p> <p>(72) 발명자
콘클린, 딜런
미국, 91364 캘리포니아, 우드랜드 힐스, 카스 애브뉴 22623
슬라먼, 데니스
미국, 91367 캘리포니아, 우드랜드 힐스, 캘버트 스트리트 23122
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 아이피에스</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

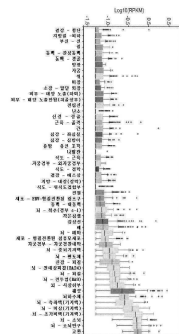
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 클라우딘6 항체 및 암치료방법

(57) 요약

본 개시내용은 클라우딘-6(CLDN6)에 결합하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN6의 세포외 도메인의 세포외 루프 2(EL2)에 결합한다. 관련 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 숙주 세포 및 접합체가 본 명세서에서 추가로 제공된다. 이러한 엔티티를 포함하는 키트 및 약제학적 조성물이 또한 제공된다. 또한 항원-결합 단백질을 제조하는 방법 및 암을 가진 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

G01N 33/57484 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/77 (2013.01)

(72) 발명자

오브라이언, 닐

미국, 90405 캘리포니아, 산타 모니카, 세컨드 스트리트 2931, 아파트먼트 4

팔라졸로, 마이크

미국, 91362 캘리포니아, 싸우전드 오크스, 스프링브룩 스트리트 2522

폰 이유브, 에리카

미국, 90066 캘리포니아, 로스엔젤레스, 사우스 센티넬라 애브뉴 3436, 아파트먼트 2

명세서

청구범위

청구항 1

인간 클라우딘6(Claudin6)(CLDN6) 단백질(서열번호 200)에 결합하는 항원-결합 단백질로서,

- a. 상기 항원-결합 단백질은 CLDN6의 세포외 도메인(extracellular domain: ECD)의 세포외 루프 2(Extracellular Loop 2: EL2)에 결합하고 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 1(Extracellular Loop 1: EL1)에 결합하지 않거나; 또는
- b. 클라우딘3(CLDN3), 클라우딘4(CLDN4) 및 클라우딘9(CLDN9)의 어느 것에도 결합하지 않고 약 1200nM 미만으로 OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 대한 참조 항체의 결합을 저해하거나; 또는
- c. 이들의 조합인, 항원-결합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL(서열번호 2)의 아미노산 서열 내에 에피토프에 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 3

제2항에 있어서, CLDN 6의 TAHAIIRDFYNPL(서열번호 3) 또는 LVAEAQKREL(서열번호 4)의 아미노산 서열에 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 클라우딘3(CLDN3), 클라우딘4(CLDN4) 및 클라우딘9(CLDN9) 중 임의의 하나 이상에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서, CLDN3에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

청구항 6

제5항에 있어서, CLDN6, CLDN4 및 CLDN9에 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 7

제5항에 있어서, CLDN9에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

청구항 8

제7항에 있어서, CLDN6 및 CLDN4에 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 9

제5항에 있어서, CLDN4에 결합하지 않는, 항원-결합 단백질.

청구항 10

제9항에 있어서, CLDN6 및 CLDN9에 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 참조 항체는 서열번호 181의 경쇄 가변 서열 및 서열번호 182의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 185의 경쇄 가변 서열 및 서열번호 186의 중쇄 가변 서열을 포함하는, 항원-결합

단백질.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 표 A에 제시된 중쇄 CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125 및 131로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열(variant sequence);
- b. 표 A에 제시된 중쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126 및 132로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열;
- c. 표 A에 제시된 중쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127 및 133으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열;
- d. 표 A에 제시된 경쇄 CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122 및 128로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열;
- e. 표 A에 제시된 경쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123 및 129로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열;
- f. 표 A에 제시된 경쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열;
- g. (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 변이 서열은 적어도 약 80% 또는 적어도 또는 약 85% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 변이 서열은 적어도 약 90% 서열 동일성 또는 적어도 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

청구항 15

제12항에 있어서, 표 A에 제시된 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 경쇄 CDR2 아미노산 서열 및 경쇄 CDR3 아미노산 서열과, 표 A에 제시된 중쇄 CDR 아미노산 서열 중 1 또는 2개를 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 16

제12항에 있어서, 표 A에 제시된 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 중쇄 CDR2 아미노산 서열 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열과, 표 A에 제시된 경쇄 CDR 아미노산 서열 중 1 또는 2개를 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 서열번호 74 내지 79;
- b. 서열번호 50 내지 55;

- c. 서열번호 122 내지 127;
- d. 서열번호 26 내지 31;
- e. 서열번호 128 내지 133;
- f. 서열번호 38 내지 43;
- g. 서열번호 62 내지 67;
- h. 서열번호 80 내지 85;
- i. 서열번호 44 내지 49;
- j. 서열번호 86 내지 91;
- k. 서열번호 104 내지 109;
- l. 서열번호 56 내지 61;
- m. 서열번호 32 내지 37;
- n. 서열번호 110 내지 115;
- o. 서열번호 98 내지 103;
- p. 서열번호 92 내지 97;
- q. 서열번호 116 내지 121;
- r. 서열번호 8 내지 13;
- s. 서열번호 68 내지 73;
- t. 서열번호 14 내지 19; 및
- u. 서열번호 20 내지 25

로 이루어진 군으로부터 선택된 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 18

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

- a. 표 B에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 및 175로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; 또는
- b. 표 B에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 및 176으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; 또는
- c. (a) 및 (b) 둘 다

를 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 변이 서열은 적어도 약 80% 또는 적어도 약 85% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 변이 서열은 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

청구항 21

제18항에 있어서,

- a. 서열번호 156 및 157;
- b. 서열번호 148 및 149;
- c. 서열번호 172 및 173;
- d. 서열번호 140 및 141;
- e. 서열번호 174 및 175;
- f. 서열번호 144 및 145;
- g. 서열번호 152 및 153;
- h. 서열번호 158 및 159;
- i. 서열번호 146 및 147;
- j. 서열번호 160 및 161;
- k. 서열번호 166 및 167;
- l. 서열번호 150 및 151;
- m. 서열번호 142 및 143;
- n. 서열번호 168 및 169;
- o. 서열번호 164 및 165;
- p. 서열번호 162 및 163;
- q. 서열번호 170 및 171;
- r. 서열번호 134 및 135;
- s. 서열번호 154 및 155;
- t. 서열번호 136 및 137; 및
- u. 서열번호 138 및 139

로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 항체인, 항원-결합 단백질.

청구항 23

제22항에 있어서, 단클론성 항체인, 항원-결합 단백질.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, IgG인, 항원-결합 단백질.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 연질 한천 3D 증식 검정법에서 적어도 약 50%의 콜로니 성장을 저해하는, 항원-결합 단백질.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 인간암 세포가 주입된 이종이식 마우스에서 종양 성장을 저해하는, 항원-결합 단백질.

청구항 27

제26항에 있어서, 난소암 세포, 흑색종 암 세포, 방광암 세포 또는 자궁내막 암 세포가 주입된 이종이식 마우스에서 종양 성장을 저해하는, 항원-결합 단백질.

청구항 28

제27항에 있어서, 난소암 세포, 방광암 세포 또는 자궁내막 암 세포가 주입된 이종이식 마우스에서 적어도 50%의 종양 성장을 저해하는, 항원-결합 단백질.

청구항 29

항원-결합 단백질로서, (a) 표 A 또는 A1에 제시된 HC CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465 및 472로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; (b) 표 A 또는 A1에 제시된 HC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468 및 473로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; (c) 표 A 또는 A1에 제시된 HC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; (d) 표 A 또는 A1에 제시된 LC CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464 및 470으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; (e) 표 A 또는 A1에 제시된 LC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; (f) 표 A 또는 A1에 제시된 LC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454 및 460으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; 또는 (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 30

항원-결합 단백질로서,

- a. 서열번호 74 내지 79;
- b. 서열번호 50 내지 55;
- c. 서열번호 122 내지 127;
- d. 서열번호 26 내지 31;
- e. 서열번호 128 내지 133;
- f. 서열번호 38 내지 43;
- g. 서열번호 62 내지 67;
- h. 서열번호 80 내지 85;
- i. 서열번호 44 내지 49;
- j. 서열번호 86 내지 91;
- k. 서열번호 104 내지 109;
- l. 서열번호 56 내지 61;

- m. 서열번호 32 내지 37;
- n. 서열번호 110 내지 115;
- o. 서열번호 98 내지 103;
- p. 서열번호 92 내지 97;
- q. 서열번호 116 내지 121;
- r. 서열번호 8 내지 13;
- s. 서열번호 68 내지 73;
- t. 서열번호 14 내지 19;
- u. 서열번호 20 내지 25;
- v. 서열번호 449 내지 453 및 475;
- w. 서열번호 476 내지 477, 454 내지 457;
- x. 서열번호 458 내지 463;
- y. 서열번호 57, 58, 464 내지 467;
- z. 서열번호 68 내지 71 및 468 내지 469; 및
- aa. 서열번호 112 및 470 내지 474

로 이루어진 군으로부터 선택된 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 31

항원-결합 단백질로서,

- a. 표 B에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 및 175로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; 또는
- b. 표 B에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 및 176으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; 또는
- c. (a) 및 (b) 둘 다

를 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 변이 서열은 적어도 약 85% 서열 동일성 또는 약 90% 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

청구항 33

항원-결합 단백질로서,

- a. 서열번호 156 및 157;
- b. 서열번호 148 및 149;
- c. 서열번호 172 및 173;
- d. 서열번호 140 및 141;
- e. 서열번호 174 및 175;

- f. 서열번호 144 및 145;
- g. 서열번호 152 및 153;
- h. 서열번호 158 및 159;
- i. 서열번호 146 및 147;
- j. 서열번호 160 및 161;
- k. 서열번호 166 및 167;
- l. 서열번호 150 및 151;
- m. 서열번호 142 및 143;
- n. 서열번호 168 및 169;
- o. 서열번호 164 및 165;
- p. 서열번호 162 및 163;
- q. 서열번호 170 및 171;
- r. 서열번호 134 및 135;
- s. 서열번호 154 및 155;
- t. 서열번호 136 및 137; 및
- u. 서열번호 138 및 139

로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 34

항원-결합 단백질로서,

- a. 표 C에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 376 내지 379, 384 내지 387, 391 내지 396, 403 내지 408, 412 내지 413, 416 내지 419 및 422 내지 427로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; 또는
- b. 표 C에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 380 내지 383, 388 내지 390, 397 내지 402, 409 내지 411, 414 내지 415, 및 420 내지 421로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이 서열; 또는
- c. (a) 및 (b) 둘 다

를 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 35

제6항에 있어서, 상기 변이 서열은 적어도 약 85% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

청구항 36

제7항에 있어서, 상기 변이 서열은 적어도 약 90% 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는, 항원-결합 단백질.

청구항 37

항원-결합 단백질로서,

- a. 서열번호 376 및 380;
- b. 서열번호 377 및 380;
- c. 서열번호 377 및 381;

- d. 서열번호 377 및 382;
- e. 서열번호 377 및 383;
- f. 서열번호 378 및 381;
- g. 서열번호 378 및 382;
- h. 서열번호 378 및 383;
- i. 서열번호 379 및 381;
- j. 서열번호 379 및 382;
- k. 서열번호 379 및 383;
- l. 서열번호 384 및 388;
- m. 서열번호 385 및 388;
- n. 서열번호 385 및 389;
- o. 서열번호 386 및 388;
- p. 서열번호 386 및 389;
- q. 서열번호 387 및 389;
- r. 서열번호 422 및 389;
- s. 서열번호 391 및 397;
- t. 서열번호 392 및 397;
- u. 서열번호 393 및 398;
- v. 서열번호 394 및 398;
- w. 서열번호 395 및 398;
- x. 서열번호 396 및 398;
- y. 서열번호 423 및 398;
- z. 서열번호 424 및 398;
- aa. 서열번호 425 및 398;
- bb. 서열번호 426 및 398
- cc. 서열번호 427 및 398;
- dd. 서열번호 403 및 409;
- ee. 서열번호 404 및 409;
- ff. 서열번호 405 및 410;
- gg. 서열번호 405 및 411;
- hh. 서열번호 406 및 410;
- ii. 서열번호 406 및 411;
- jj. 서열번호 407 및 410;
- kk. 서열번호 407 및 411;
- ll. 서열번호 408 및 410;
- mm. 서열번호 408 및 411;

- nn. 서열번호 412 및 414;
- oo. 서열번호 413 및 414;
- pp. 서열번호 416 및 420;
- qq. 서열번호 417 및 420;
- rr. 서열번호 417 및 421;
- ss. 서열번호 418 및 420;
- tt. 서열번호 418 및 421;
- uu. 서열번호 419 및 420; 및
- vv. 서열번호 419 및 421

로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 38

항원-결합 단백질로서,

- (A) YFTFXYT의 아미노산 서열(X는 T, V, D 또는 S임)(서열번호 452)을 포함하는, 선택적으로, YFTTTYT의 아미노산 서열(서열번호 11)을 포함하는 HC CDR1;
 - (B) IXPSSGYT의 아미노산 서열(X는 Q, S, A, 또는 N임)(서열번호 475)을 포함하는, 선택적으로, INPSSGYT의 아미노산 서열(서열번호 12)을 포함하는 HC CDR2;
 - (C) AXGDYYVAY의 아미노산 서열(X는 N, Q, H 또는 D임)(서열번호 453), 선택적으로, ANGYYVAY의 아미노산 서열(서열번호 13)을 포함하는 HC CDR3;
 - (D) SSVSSXY의 아미노산 서열(X는 T, V, F 또는 D임)(서열번호 449)을 포함하는, 선택적으로, SSVSSTY의 아미노산 서열(서열번호 8)을 포함하는 LC CDR1;
 - (E) XTX의 아미노산 서열(1번 위치에서의 X는 S, T, Q 또는 A이고, 3번 위치에서의 X는 S, T, D, 또는 Q임)(서열번호 450)을 포함하는, 선택적으로, STS의 아미노산 서열(서열번호 9)을 포함하는 LC CDR2; 및
 - (F) HXYXRSPLT의 아미노산 서열(2번 위치에서의 X는 Q, H 또는 S이고, 4번 위치에서의 X는 H, Y, Q 또는 S임)(서열번호 451)을 포함하는, 선택적으로, HQYHRSPLT의 아미노산 서열(서열번호 10)을 포함하는 LC CDR3
- 을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 39

항원-결합 단백질로서,

- (A) FTFSXYX의 아미노산 서열(5번 위치에서의 X는 N, S, R, Q 또는 A이고, 7번 위치에서의 X는 W, H, Y, F임)(서열번호 455)을 포함하는, 선택적으로, FTFSNYW의 아미노산 서열(서열번호 23)을 포함하는 HC CDR1;
- (B) IRLKXDXYAT의 아미노산 서열(5번 위치에서의 X는 S, N, A 또는 T이고, 7번 위치에서의 X는 Q, S, A, N임)(서열번호 456)을 포함하는, 선택적으로, IRLKSDNYAT의 아미노산 서열(서열번호 24)을 포함하는 HC CDR2;
- (C) XDGPPSGX의 아미노산 서열(1번 위치에서의 X는 N, D 또는 T이고, 8번 위치에서의 X는 S, T, A, C 또는 Y임)(서열번호 457)을 포함하는, 선택적으로, NDGPPSGC의 아미노산 서열(서열번호 25)을 포함하는 HC CDR3;
- (D) EXIYSY의 아미노산 서열(X는 Q, S, A, D 또는 N임)(서열번호 476)을 포함하는, 선택적으로, ENIYSY의 아미노산 서열(서열번호 20)을 포함하는 LC CDR1;
- (E) XAK의 아미노산 서열(1번 위치에서의 X는 Q, S, A, D 또는 N임)(서열번호 477)을 포함하는, 선택적으로, NAK의 아미노산 서열(서열번호 21)을 포함하는 LC CDR2; 및
- (F) QXHXYVPWT의 아미노산 서열(2번 위치에서의 X는 H, Q, S 또는 T이고, 5번 위치에서의 X는 T, S, N 또는 G임)(서열번호 454)을 포함하는, 선택적으로, QHHYTVPWT의 아미노산 서열(서열번호 22)을 포함하는 LC CDR3

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 40

항원-결합 단백질로서,

(A) YTXTXYT의 아미노산 서열(3번 위치에서의 X는 F, Y, S 또는 T이고, 5번 위치에서의 X는 S, T, Y 또는 D 임)(서열번호 461)을 포함하는, 선택적으로, YTFTSYT의 아미노산 서열(서열번호 29)을 포함하는 HC CDR1;

(B) IXPSSXYT의 아미노산 서열(2번 위치에서의 X는 Q, S, A 또는 N이고, 6번 위치에서의 X는 T, S, V, D 또는 G임)(서열번호 462)을 포함하는, 선택적으로, INPSSTYT의 아미노산 서열(서열번호 30)을 포함하는 HC CDR2;

(C) XRGEXGGFAY의 아미노산 서열(1번 위치에서의 X는 S, A, T 또는 V이고, 5번 위치에서의 X는 L, V 또는 F 임)(서열번호 463)을 포함하는, 선택적으로, SRGELGGFAY의 아미노산 서열(서열번호 31)을 포함하는 HC CDR3;

(D) QSLVHSXGXTY의 아미노산 서열(7번 위치에서의 X는 D, N, E, Q, S 또는 A이고, 9번 위치에서의 X는 Q, S, A, D 또는 N임)(서열번호 458)을 포함하는, 선택적으로, QSLVHSDGNTY(서열번호 26)을 포함하는 LC CDR1;

(E) XVX의 아미노산 서열(1번 위치에서의 X는 K, Q 또는 R이고, 3번 위치에서의 X는 S, T 또는 V임)(서열번호 459)을 포함하는, 선택적으로, KVS의 아미노산 서열(서열번호 27)을 포함하는 LC CDR2; 및

(F) SXXTHVPYT의 아미노산 서열(2번 위치에서의 X는 Q, H 또는 T이고, 3번 위치에서의 X는 S, G, T 또는 D임)(서열번호 460)을 포함하는, 선택적으로, SQSTHVPYT의 아미노산 서열(서열번호 28)을 포함하는 LC CDR3

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 항원-결합 단백질을 포함하는 집합체.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질, 제41항의 집합체, 또는 제42항의 융합 단백질을 암호화 하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 44

제43항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 45

제43항의 핵산 또는 제44항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 46

클라우딘6(CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질을 생산하는 방법으로서, (i) 세포 배양 배지에서 제45항의 숙주 세포를 배양하는 단계로서, 상기 숙주 세포는 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항의 항원 결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는, 상기 배양하는 단계, 및 (ii) 상기 세포 배양 배지로부터 상기 항원-결합 단백질을 수확하는 단계를 포함하는, 항원-결합 단백질을 생산하는 방법.

청구항 47

클라우딘6(CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 생산하는 방법으로서, (i) 세포 배양 배지에서 제45항의 숙주 세포를 배양하는 단계로서, 상기 숙주 세포는 제30항의 융합 단백질을 암호화 하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는, 상기 배양하는 단계, 및 (ii) 상기 세포 배양 배지로부터 상기 융합 단백질을 수확하는 단계를 포함하는, 융합 단백질을 생산하는 방법.

청구항 48

약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 항원-결합 단백질, 제41항의 접합체, 제42항의 융합 단백질, 제43항의 핵산, 제44항의 벡터, 제45항의 숙주 세포, 또는 이들의 조합과, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 배합하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

청구항 49

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 항원-결합 단백질, 제41항의 접합체, 제42항의 융합 단백질, 제43항의 핵산, 제44항의 벡터, 제45항의 숙주 세포, 또는 이들의 조합, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 50

CLDN6-발현 암을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 암을 치료하는데 유효한 양으로 제49항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CLDN6-발현 암을 가진 대상체를 치료하는 방법.

청구항 51

대상체에서 종양 성장을 저해하는 방법으로서, 종양 성장을 저해하는데 유효한 양으로 제49항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 성장을 저해하는 방법.

청구항 52

대상체에서 종양 크기를 저감시키는 방법으로서, 종양 크기를 저감시키는데 유효한 양으로 제49항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 종양 크기를 저감시키는 방법.

청구항 53

대상체에서 암의 재발을 방지하는 방법으로서, 암의 재발을 방지하는데 유효한 양으로 제49항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암의 재발을 방지하는 방법.

청구항 54

CLDN6의 낮은 과발현체(over-expresser)인 것으로 진단된 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 암의 재발을 방지하는데 유효한 양으로 제49항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 55

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는, 방법.

청구항 56

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 CLDN6을 발현하는 세포에서 세포자멸사를 유도하는, 방법.

청구항 57

샘플에서 클라우딘6(CLDN6)을 검출하는 방법으로서, 상기 샘플을 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 항원-결합 단백질, 제41항의 접합체, 또는 제42항의 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 및 CLDN6에 결합된 상기 항원-결합 단백질, 상기 접합체 또는 상기 융합 단백질을 포함하는 면역복합체를 검정하는 단계를 포함하는, 샘플에서 클라우딘6을 검출하는 방법.

청구항 58

대상체에서 클라우딘6(CLDN6)-양성 암을 진단하는 방법으로서, 상기 대상체로부터 얻어진 세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 샘플을 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 항원-결합 단백질, 제41항의 접합체, 또는 제42항의 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 및 CLDN6에 결합된 상기 항원-결합 단백질, 상기 접합체 또는 상기 융합 단백질을 포함하는 면역복합체를 검정하는 단계를 포함하는, 대상체에서 클라우딘6-양성 암을 진단하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 전자적으로 제출된 자료의 참조에 의한 포함

[0002] 2018년 9월 18일자로 작성된 파일명: "51836_SeqListing.txt"의 315,776 바이트 ASCII(텍스트)로 동시에 제출되고 식별되는 컴퓨터-판독 가능한 뉴클레오타이드/아미노산 서열목록이 그 전문이 참조에 의해 인용된다.

배경 기술

[0003] 항체는 세포, 박테리아, 바이러스 또는 독소에 독특한 항원을 특이적으로 표적화하는 능력으로 인해 제한된 부작용을 특징으로 하는 강력한 치료제를 구성한다. 1986년에, 최초의 치료적 단클론성 항체인 오쏘클론 OKT3(Orthoclone OKT3)이 시판되었다. 그 이후로, 이런 부류의 바이오의약품은 상당히 성장하였다. 2014년 말에, 47가지 단클론성 항체 제품이 암 및 염증성, 심혈관, 호흡기 및 감염성 질환을 비롯한 각종 질환의 치료에 대해서 미국 및 유럽에서 승인을 받았다.

[0004] 십여 가지 이상의 단클론성 항체가 최근 암을 치료하기 위하여 미국 식품의약국에서 승인되었다. 이들 제제 중에 만성 림프성 백혈병(CLL)에 대해서 처방되는 알렘투주맙(alemtuzumab)(Campath®), 및 유방암을 치료하는데 사용되는 트라스트주맙(trastuzumab)(Herceptin®)이 있다. 몇몇 항체는, 예를 들어, 브렌톡시맙 베도틴(brentuximab vedotin)(Adcetris®) 및 아도-트라스트주맙 엠탄신(Ado-trastuzumab emtansine)(Kadcyla®)을 포함하는 화학요법 약물로 지정되어 있다. 기타 항체 제품, 예컨대, 블리나투모맙(blinatumomab)(Blincyto)이 두 상이한 항원에 인식되어 결합하도록 설계되어 있다. 이러한 항원 제품의 상업적 이용 가능성에도 불구하고, 현재의 암 발병 및 암 사망은 높게 유지되고 있다. 암 발병은 년당 100,000명의 남성 및 여성당 450건 초과하고, 암 사망률은 년당 100,000명의 남성 및 여성당 170건을 약간 넘는다.

발명의 내용

[0005] 본 명세서에서는 클라우딘-6(Claudin-6)(CLDN6)에 결합하는 항원-결합 단백질이 제공된다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하고 선택적으로 마우스 CLDN6에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN6의 세포외 도메인(ECD)에 결합한다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 2(EL2)에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 EL2에 결합하고, CLDN6의 ECD의 세포외 루프 1(EL1)에 결합하지 않는다. 각종 경우에, 항원 결합 단백질은, 예를 들어, 클라우딘-3(CLDN3), 클라우딘-4(CLDN4) 및 클라우딘-9(CLDN9)을 비롯한 인간 클라우딘 패밀리의 추가적인 구성원에 결합한다. 각종 경우에, 항원 결합 단백질은 CLDN6에, 그리고 CLDN4와 CLDN9 중 적어도 하나에 결합한다. 각종 경우에, 항원 결합 단백질은 CLDN6에 결합하고 클라우딘 패밀리의 임의의 다른 구성원에 결합하지 않는다. 각종 양상에 있어서, 항원 결합 단백질은 인간 난소암 세포, 예컨대, OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현된 CLDN6에 결합하고, OVCA429 세포와 FACS 친화도 검정법으로 약 1200nM 미만의 IC50을 발현한다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항원-결합 단백질에 부착된 임의의 다른 모이어티 없이, 대상체, 예컨대, 인간에서 종양 성장을 저해한다. 각종 경우에, 이종 모이어티에 접합되지 않은(예컨대, 임의의 화학요법제, 약물 또는 독성 모이어티에 접합되지 않은) 항원-결합 단백질은 대상체, 예컨대, 인간에서 종양 성장을 저해한다.

[0006] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 인간암 세포에 의해 발현된 CLDN6에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항-CLDN6 항체 간의 결합 상호작용을 저해한다. 특정 이론에 얽매는 일 없이 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질의 저해 작용은 이러한 엔티티가 종양 성장을 저감시키고 종양 또는 암을 가진 대상체를 치료하는 방법에 유용하게 할 수 있다. 본 명세서에 더욱 논의된 바와 같이, 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 항체, 이의 항원-결합 항체 단편, 또는 항체 단백질 산물이다.

[0007] 본 개시내용은 또한 아미노산 서열의 특정 기의 적어도 3, 4, 5개, 또는 모든 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 본 명세서에 개시된 CLDN6 항체의 적어도 3, 4, 5 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR) 아미노산 서열을 포함한다.

[0008] 본 개시내용은 본 명세서에서 상세히 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 더 제공한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은, 본 명세서에 더욱 기재된 바와 같이, 표 A, A1, B, B1, C, 또는 D에 열거된 서열번호의 아미노산 서열, 또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0009] 관련 폴리펩타이드, 핵산, 벡터, 숙주 세포 및 접합체가 본 명세서에 더욱 제공된다. 이러한 엔티티(entities)를 포함하는 키트 및 억제학적 조성물이 또한 상정된다.
- [0010] 또한 항원-결합 단백질을 제조하는 방법이 제공된다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 항원-결합 단백질 또는 폴리펩타이드를 발현시키기 위하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 항원-결합 단백질 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다.
- [0011] 암을 가진 대상체를 치료하는 방법이 부가적으로 본 명세서에서 제공된다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 본 개시내용의 억제학적 조성물을 대상체에서 암을 치료하는데 유효한 양으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0012] 또한 CLDN6-발현 암을 가진 대상체를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 대상체에서 종양 성장을 저해하는 방법이 상정되되, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0013] 대상체에서 종양 크기를 저감시키거나 대상체에서 암의 재발을 방지하는 방법은 본 명세서에 기재된 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0014] 또한 본 명세서에서는 CLDN6의 낮은 과발현체(over-expresser)인 것으로 진단된 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 대상체에게 본 명세서에 기재된 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0015] 각종 실시형태에 있어서, 투여는 종양 세포에서, 예를 들어, CLDN6을 발현하는 세포에서 세포자멸사를 유도한다. 각종 실시형태에 있어서, 투여는 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC) 또는 보체-의존적 세포독성(CDC), 종양 괴사 및 세포의 사멸 또는 고갈, 및/또는 종양 세포 부착의 붕괴를 유도하며, 이들 각각은 종양 퇴행 또는 종양 성장의 늦춤을 초래한다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1은 정상(비암성) 조직에서의 CLDN6 발현의 그래프를 나타낸다.
- 도 2는 Agilent44K 방법에 의해 결정된 바와 같은 암 세포주에서의 CLDN6 발현의 그래프를 나타낸다.
- 도 3은 RNASeq에 의해 결정된 바와 같은 암 세포주에서의 CLDN6 발현의 그래프를 나타낸다.
- 도 4는 상이한 세포 모델에서 CLDN6-GFP 국재화(localization)를 묘사한 형광 화상의 세트를 나타낸다.
- 도 5는 인간 CLDN6, 인간 CLDN3, 인간 CLDN4, 인간 CLDN9 및 마우스 CLDN6의 서열 정렬을 나타낸다. EL1 및 EL2의 서열이 도시되어 있다.
- 도 6A는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3, AB2 및 AB3으로 치료 후 시간(일)의 함수로서의 자궁내막 종양 보유 마우스에서 종양의 종양 용적(mm³)의 그래프를 나타낸다. 도 6B는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3, AB2 또는 AB3으로 치료된 자궁내막 종양 보유 마우스에서 제14일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.
- 도 7A는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2 및 AB3으로 치료 후 시간(일)의 함수로서의 방광 종양 보유 마우스에서 종양의 종양 용적(mm³)의 그래프를 나타낸다. 도 7B는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2 또는 AB3으로 치료된 방광 종양 보유 마우스에서 제35일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.
- 도 8A는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2 및 AB3으로 치료 후 시간(일)의 함수로서의 난소 종양 보유 마우스에서의 종양의 종양 용적(mm³)의 그래프를 나타낸다. 도 8B는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2 또는 AB3으로 치료된 난소 종양 보유 마우스에서의 제20일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.
- 도 9A는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3 및 AB3으로 치료 후 시간(일)의 함수로서의 흑색종 종양 보유 마우스에서의 종양의 종양 용적(mm³)의 그래프를 나타낸다. 도 9B는 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3 또는 AB3으로 치료된 흑색종 종양 보유 마우스에서 제21일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.
- 도 10A는 대조 항체로 치료된 마우스에 대한, AB3으로 치료된 종양-보유 마우스에서 얻어진 종양 성장 저해%의 그래프를 나타낸다. 도 10B는 자궁내막 암 세포주(ARK2), 방광암 세포주(UMUC4), 난소암 세포주(OV90) 및 흑색

종 세포주(M202) 및 대조군 세포에서의 상이한 수준의 CLDN6을 입증하는 웨스턴 블롯의 화상을 나타낸다. α-튜블린의 수준은 대략 동일한데, 이는 동등한 단백질 부하를 입증한다.

도 11은 시간(일)의 함수로서의 비히클 대조군, 대조 항체, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3 및 AB3으로 치료된 종양-보유 마우스의 체중의 변화율%의 그래프를 나타낸다.

도 12A는 비히클 대조군, 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 또는 표시된 항-CLDN6 항체 중 하나로 치료 후의 시간(일)의 함수로서의 난소 종양 보유 마우스에서의 종양의 종양 용적(mm³)의 그래프를 나타낸다. 도 12B는 비히클 대조군, 대조 IgG2 항체, AB3, 참조 Ab1, 또는 표시된 항-CLDN6 항체 중 하나 중 하나로 치료된 난소 종양 보유 마우스에서의 제28일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 13은 시간(일)의 함수로서의 비히클 대조군, 대조 항체, 참조 Ab1, 및 표시된 항-CLDN6 항체로 치료된 종양-보유 마우스의 체중의 변화율%의 그래프를 나타낸다.

도 14는 본 발명의 몇가지 항-CLDN6 항체 및 참조 Ab1 및 참조 2에 대한 일련의 용량 반응 곡선을 나타낸다. 마우스 IgG는 대조군으로서 사용되었다.

도 15A는 비히클 대조군, 대조 IgG 항체, AB3의 마우스 형태, AB3의 제1 인간화 형태 및 AB3의 제2 인간화 형태로 치료된 방광 종양 보유 마우스에서 제35일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 도 15B는 도 15A의 군의 각각에 대한 종양 용적(mm³)의 변화의 그래프를 나타낸다.

도 16A는 비히클 대조군, 대조 IgG 항체, AB3의 마우스 형태, AB3의 제1 인간화 형태 및 AB3의 제2 인간화 형태로 치료된 방광 종양 보유 마우스에서의 제35일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 2가지 대조 항체(하나의 마우스 및 하나의 키메라)가 또한 이 실험에서 시험된다. 도 16B는 도 16A의 군의 각각에 대한 종양 용적(mm³)의 변화의 그래프를 나타낸다.

도 17A는 비히클 대조군, 대조 IgG 항체, AB1의 마우스 형태 및 AB1의 인간화 형태로 치료된 방광 종양 보유 마우스에서의 제35일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 도 17B는 도 17A의 군의 각각에 대한 종양 용적(mm³)의 변화의 그래프를 나타낸다.

도 18A는 비히클 대조군, 대조 IgG 항체, AB4의 마우스 형태 및 AB4의 인간화 형태로 치료된 방광 종양 보유 마우스에서 종양의 제35일에 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다. 도 18B는 도 18A의 군의 각각에 대한 종양 용적(mm³)의 변화의 그래프를 나타낸다.

도 19A는 비히클 대조군, 대조 IgG 항체, AB3의 마우스 형태, AB3의 키메라 형태, AB3의 제1 인간화 형태, AB3의 제2 인간화 형태, Ab1의 마우스 형태, AB1의 인간화 형태, AB4의 마우스 형태, AB4의 인간화 형태로 치료된 방광 종양 보유 마우스에서 제35일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타내고, 4개의 대조 항체(마우스 형태 또는 키메라 형태 중 하나를 갖는 하나의 항체 및 마우스 또는 인간 형태를 갖는 하나의 항체)가 또한 본 실험에서 시험된다. 도 19B는 도 19A의 군의 각각에 대한 종양 용적(mm³)의 변화의 그래프를 나타낸다.

도 20은 도 19A에 기재된 바와 같이 치료된 방광 종양 보유 마우스에서 제55일째 종양에서의 종양 용적(mm³)의 평균 변화의 그래프를 나타낸다.

도 21은 도 19A에 기재된 바와 같이 치료된 제32일에 치료된 종양-보유 마우스의 체중의 변화율%의 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 클라우딘 패밀리

[0018] 폐쇄 접합(occluding junctions) 또는 폐쇄 소대(zonulae occludentes)로도 알려진 타이트한 접합(tight junctions)은 세포사이 침투성을 조절하고 상피 및 내피 세포 시트에서 세포 극성을 유지시키는 두 이웃한 세포 사이에 위치한 척추동물 구조이다. 유전자의 클라우딘(CLDN) 패밀리는 타이트한 접합의 중요한 성분인 막 단백질을 암호화한다. CLDN 단백질은 4개의 막관통(TM) 헬릭스(TM1, TM2, TM3 및 TM4) 및 2개의 세포외 루프(EL1 및 EL2)를 포함한다. 이웃한 세포의 CLDN 단백질의 세포외 루프는 서로 상호작용하여 세포 시트를 밀봉하고 내강 공간과 기저층 공간 사이의 세포 사이 수송을 조절하도록 서로 상호작용한다.

[0019] CLDN 단백질은 각종 인간 질환 및 병리학에서 역할을 한다. 예를 들어, *CLDN1* 유전자에서의 돌연변이는 담관의

폐쇄와 함께 피부의 진행성 표면박리(progressive scaling)를 초래하는 것으로 나타났다. *CLDN16* 유전자의 돌연변이체는 마그네슘 소모 장애를 초래한다. *CLDN19* 돌연변이는 황반 결손 및 근시와 같은 안구 병태를 초래하는 한편, *CLDN14* 돌연변이는 비증후군적 열성 난청을 유발할 수 있다. *CLDN3* 및 *CLDN4*는 소화관에서 *클로스트리듐 퍼프린젠스(Clostridium perfringens)* 장독소를 위한 표면 수용체인 것으로 알려져 있고, *CLDN1*, *CLDN6* 및 *CLDN9*는 C형 간염 바이러스(HCV) 진입을 위한 공동-수용체이다. 수종의 *CLDN* 단백질은 암에서 비정상적으로 발현되는 것으로 나타났다. 예를 들어, *CLDN1*은 유방암 및 결장암에서 하향조절되는 한편, *CLDN3* 및 *CLDN4*는 다수의 암에서 고도로 상향 조절된다.

[0020] 클라우딘-6(*CLDN6*)은 *CLDN* 패밀리의 구성원이다. 인간 *CLDN6* 단백질을 암호화하는 유전자는 16p13.3에서 인간 염색체 16의 p 아암(arm)에 위치되고 침팬지, 붉은털 원숭이(Rhesus monkey), 개, 소, 마우스, 래트, 제브라피시 및 개구리에서 보존된다. *CLDN6*은 일반적으로 220-아미노산 전구체 단백질로서 인간에서 발현되며; 이의 처음 21개 아미노산은 신호 펩타이드를 구성한다. *CLDN6* 전구체 단백질의 아미노산 서열은 NCBI 참조 서열 NP_067018.2로서 미국 국립생물공학정보 센터(National Center for Biotechnology Information: NCBI) 웹사이트에서 공개적으로 입수 가능하고, 본 명세서에서 서열번호 1로서 제공된다. 서열번호 1의 143번 위치에서의 아미노산은 Ile이다. 몇몇 경우에, *CLDN6*을 암호화하는 DNA 서열에서 단일-뉴클레오타이드 다형체(single-nucleotide polymorphism: SNP)로 인해, 143번 위치에서의 아미노산은 Val이다. 143번 위치에 Val을 갖는 인간 *CLDN6*의 아미노산 서열은 본 명세서에서 서열번호 178로서 제공된다.

[0021] 항원 결합 단백질

[0022] 본 명세서에서는 클라우딘-6(*CLDN6*)에 결합하는 항원-결합 단백질이 제공된다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 당업계에 공지된 항원-결합 단백질의 많은형태 중 어느 하나를 취할 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항체, 또는 항원-결합 항체 단편, 또는 항체 단백질 산물의 형태를 취한다.

[0023] 본 개시내용의 각종 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 항체를 포함하거나, 본질적으로 항체로 이루어지거나 또는 항체로 이루어진다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 통상의 번역글로불린 형태를 갖고, 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 항체는 IgG일 수 있고, 이는 폴리펩타이드 사슬의 두 동일한 쌍의 "Y자형" 구조이며, 각 쌍은 1개의 "경"쇄(전형적으로 약 25 kDa의 분자량을 지님) 및 1개의 "중"쇄(전형적으로 약 50 내지 70 kDa의 분자량을 지님)를 갖는다. 항체는 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. IgG 형태에서, 가변영역은 일반적으로 약 100 내지 110개 또는 그 이상의 아미노산이고, 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하고, 항원 인식을 주로 담당하고, 실질적으로 상이한 항원에 결합하는 다른 항체 중에서 가변적이다. 불변 영역은 항체가 면역계의 분자 및 세포를 동원하게 허용한다. 가변영역은 경쇄 및 중쇄의 각각의 N-말단 영역으로 이루어진 한편, 불변 영역은 중쇄 및 경쇄의 각각의 C-말단 부분으로 이루어진다(Janeway et al., "Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes", Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th ed. Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, (1999)).

[0024] 항체의 CDR의 일반 구조 및 특성은 당업계에 기술되어 있었다. 요약하면, 항체 스캐폴드에서, CDR은 중쇄 및 경쇄 가변영역에서 프레임워크 내에 매립되고, 여기서 이들은 항원 결합 및 인식을 크게 담당하는 영역을 구성한다. 가변영역은 전형적으로 프레임워크 영역(Kabat 등, 1991에 의한 지정된 프레임워크 영역 1 내지 4인 FR1, FR2, FR3 및 FR4; 또한 문헌[Chothia and Lesk, 1987, 상기 참조] 참조) 내에 적어도 3개의 중쇄 또는 경쇄 CDR(Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, Md.; 또한 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883] 참조)을 포함한다.

[0025] 항체는 당업계에 공지된 임의의 불변 영역을 포함할 수 있다. 인간 경쇄는 카파 경쇄 및 람다 경쇄로서 분류된다. 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 엡실론으로서 분류되고, 항체의 아이소타입을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로서 정의한다. IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 수개의 하위 부류를 갖는다. IgM은 IgM1 및 IgM2를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 하위부류를 갖는다. 본 개시내용의 실시형태는 항체의 이러한 모든 부류 또는 아이소타입을 포함한다. 경쇄 불변 영역은, 예를 들어 예를 들어, 카파- 또는 람다-유형 경쇄 불변 영역, 예컨대, 인간 카파- 또는 람다-유형 경쇄 불변 영역일 수 있다. 중쇄 불변 영역은, 예를 들어, 알파-, 델타-, 엡실론-, 감마- 또는 뮤-유형 중쇄 불변 영역, 예컨대, 인간 알파-, 델타-, 엡실론-, 감마- 또는 뮤-유형 중쇄 불변 영역일 수 있다. 따라서, 각종 실시형태에 있어서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 어느 하나를 포함하는, 아이소타입 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM의 항체이다. 각종

양상에 있어서, 항체는 반감기/안정성을 향상시키기 위하여 또는 항체를 발현/제조 가능성에 더욱 적합하게 하기 위하여 천연 유래 상대방에 대해서 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 불변 영역을 포함한다. 각종 경우에, 항체는 천연 유래 상대방에 존재하는 C-말단 Lys 잔기가 제거되거나 클리핑되는 불변 영역을 포함한다.

[0026] 항체는 단클론성 항체일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 포유동물, 예컨대, 마우스, 토끼, 염소, 말, 닭, 햄스터, 인간 등에 의해 생산된 천연 유래 항체와 실질적으로 유사한 서열을 포함한다. 이 점에 있어서, 항체는 포유류 항체, 예컨대, 마우스 항체, 토끼 항체, 염소 항체, 말 항체, 닭 항체, 햄스터 항체, 인간 항체 등으로서 간주될 수 있다. 소정의 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 항체, 예컨대, 인간 항체이다. 소정의 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 키메라 항체 또는 인간화 항체이다. 용어 "키메라 항체"는 2개 이상의 상이한 항체로부터의 도메인을 함유하는 항체를 지칭한다. 키메라 항체는, 예를 들어, 하나의 종으로부터 불변 도메인을 함유할 수 있고, 제2 또는 그 이상으로부터의 가변 도메인은, 일반적으로, 적어도 2종으로부터 아미노산 서열의 스트레치를 함유할 수 있다. 키메라 항체는 또한 동일한 종 내에 2종 이상의 상이한 항체의 도메인을 함유할 수 있다. 항체와 관련하여 사용될 경우 용어 "인간화"는, 원래의 소스 항체(original source antibodies)보다 진정한 인간 항체와 더 유사한 구조 및 면역학적 기능을 갖도록 조작된 비-인간 공급원으로부터 적어도 CDR 영역을 가진 항체를 지칭한다. 예를 들어, 인간화는 비-인간 항체, 예컨대, 마우스 항체로부터의 CDR을 인간 항체에 접합시키는 것을 포함할 수 있다. 인간화는 또한 비-인간 서열을 인간 서열과 더욱 유사하게 만들도록 선택 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 인간 항체 중쇄 및 경쇄 불변 영역에 대한 서열 정보를 비롯한 정보는 Uniprot 데이터베이스뿐만 아니라 항체 조작 및 생산 분야에서의 당업자에게 잘 알려진 기타 데이터베이스를 통해서 공공연하게 입수 가능하다. 예를 들어, IgG2 불변 영역은 Uniprot 번호 P01859로서 Uniprot 데이터베이스(이는 참조에 의해 본 명세서에 편입됨)로부터 입수 가능하다.

[0027] 항체는 효소, 예컨대, 파파인 및 펩신에 의해 단편으로 절단될 수 있다. 파파인은 항체를 절단하여 2개의 Fab 단편 및 단일 Fc 단편을 생산한다. 펩신은 항체를 절단하여 F(ab')₂ 단편 및 pFc' 단편을 생산한다. 본 개시내용의 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항체의 항원-결합 단편(소위 항원-결합 항체 단편, 항원-결합 단편, 항원-결합 부분이라고도 칭함)이다. 각종 경우에, 항원-결합 항체 단편은 Fab 단편 또는 F(ab')₂ 단편이다.

[0028] 항체의 구성은 적어도 약 12 내지 150 kDa의 분자량 범위에 걸치고 그리고 단량체(n = 1)로부터, 이량체(n = 2), 삼량체(n = 3), 사량체(n = 4), 및 잠재적으로 그 이상까지의 결합가(valency)(n)를 갖는 대안적인 항체 형태를 형성하도록 이용되어 왔으며; 이러한 대안적인 항체 형태는 본 명세서에서 "항체 단백질 산물"로서 지칭된다. 항체 단백질 산물은 전체 항체 구조에 기초한 것과, 전체 항원-결합능, 예컨대, scFv, Fab 및 VHH/VH(이하에 논의됨)를 보유하는 항체 단편을 모방하는 것을 포함한다. 이의 완전한 항원 결합 부위를 보유하는 가장 작은 항원-결합 단편은 Fv 단편이고, 이는 전체적으로 가변(V) 영역으로 구성된다. 가용성, 가요성 아미노산 펩타이드 링커는 분자의 안정화를 위하여 scFv(단쇄 단편 가변 single chain fragment variable) 단편에 V 영역을 연결하는데 사용되거나, 또는 불변(C) 도메인은 Fab 단편[단편, 항원-결합 fragment, antigen-binding]을 생성하기 위하여 V 영역에 첨가된다. scFv 및 Fab 단편은 둘 다 숙주 세포, 예컨대, 원핵 숙주 세포에서 용이하게 생성될 수 있다. 다른 항체 단백질 산물은 올리고머화 도메인에 연결된 scFv로 이루어진 상이한 형태를 포함하는 다이아-, 트리아- 및 테트라-바디, 또는 미니바디(미니Ab)와 같은 다이- 및 다량체성 항체 형태뿐만 아니라, 다이설파이드-결합 안정화된 scFv(ds-scFv), 단쇄 Fab(scFab)를 포함한다. 가장 작은 단편은 단일 도메인 Ab(sdAb)뿐만 아니라 낙타과 중쇄 Ab의 VHH/VH이다. 신규항 항체 형태를 제작하는데 가장 빈번하게 사용되는 빌딩 블록은 대략 15개의 아미노산 잔기의 펩타이드 링커에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄(VH 및 VL 도메인)로부터 V 도메인을 포함하는 단쇄 가변(V)-도메인 항체 단편(scFv)이다. 펩티바디 또는 펩타이드-Fc 융합은 또 다른 항체 단백질 산물이다. 펩티바디의 구조는 Fc 도메인 상에 접합된 생물학적 활성 펩타이드로 이루어진다. 펩티바디는 당업계에 잘 기술되어 있다. 예컨대, 문헌[Shimamoto et al., mAbs 4(5): 586-591 (2012)] 참조.

[0029] 다른 항체 단백질 산물은 단쇄 항체(SCA); 다이아바디; 트리아바디; 테트라바디; 이중특이적 또는 삼중특이적 항체 등을 포함한다. 이중특이적 항체는 5가지 주된 부류: BsIgG, 어펜디드 IgG(appended IgG), 이중특이적 항체(BsAb) 단편, 이중특이적 융합 단백질 및 BsAb 접합체로 나뉠 수 있다. 예컨대, 문헌[Spiess et al., Molecular Immunology 67(2) Part A: 97-106 (2015)] 참조.

[0030] 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 이들 항체 단백질 산물 중 어느 하나를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 scFv, Fab VHH/VH, Fv 단편, ds-scFv, scFab, 이량체성 항체, 다량체성 항체(예컨대, 다이아바디, 트리아바

디, 테트라바디), 미니Ab, 낙타과 중쇄 항체의 펩티바디 VHH/VH, sdAb, 다이아바디; 트리아바디; 테트라바디; 이중특이적 또는 삼중특이적 항체, BsIgG, 어펜디드 IgG, BsAb 단편, 이중특이적 융합 단백질, 및 BsAb 접합체 중 어느 하나를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다.

- [0031] 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 단량체, 또는 중합체, 올리고머 또는 다량체 형태의 항체 단백질 산물이다. 항체가 둘 이상의 항원 결합 영역 단편을 포함하는 소정의 실시형태에 있어서, 항체는, 항체에 의해 인식되고 결합되는 별개의 에피토프의 수에 따라서, 이중특이적, 삼중특이적, 또는 다중-특이적, 또는 2가, 3가, 또는 다가인 것으로 고려된다.
- [0032] 각종 실시형태에 있어서, 항-CLDN6 항체 또는 이의 항체 변이체는 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항원-결합 항체 단편, 단쇄 항체, 단량체성 항체, 다이아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체 및 IgG4 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0033] 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 치료제에 연결된다. 이하에 기재되는 바와 같이, 화학요법제, 사이토카인 및 성장 인자, 세포독성제 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 치료제가 당업계에 임의로 공지되어 있을 수 있다. 이하의 "접합체" 참조.
- [0034] *CLDN6* 및 *에피토프*
- [0035] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합된다. 각종 양상에 있어서, CLDN6은 하기의 아미노산 서열을 갖는 인간 CLDN6이다:
- [0036] MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMCKVYDSSLALPQDLQAARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVFVISGVLTLIPVCWTAHAXIRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGLLLGGLLCCTCPSSGSGQPSHYMARYSTSA PAISRGPSEYPTKNYV(여기서 X는 Ile 또는 Val임)(서열번호 202).
- [0037] 각종 양상에 있어서, 인간 CLDN6은 서열번호 1, 178, 및 200 내지 202 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0038] 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6의 아미노산 서열 내에서 에피토프에 결합한다. 각종 양상에 있어서, CLDN6은 인간 CLDN6이고 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6, 예컨대, 서열번호 1, 178 및 200 내지 202의 아미노산 서열 내에서 에피토프에 결합한다. "에피토프"란 항원-결합 단백질에 의해 결합된 CLDN6 내 또는 이의 영역을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 에피토프는 선형 에피토프이다. "선형 에피토프"는 항원-결합 단백질에 의해 결합된 CLDN6의 또는 그 내의 영역을 지칭하며 그 영역은 CLDN6의 아미노산 서열의 인접한 아미노산으로 구성된다. 선형 에피토프의 아미노산은 CLDN6의 1차 구조에서 서로 인접한다. 따라서, 선형 에피토프는 항원 즉 CLDN6의 아미노산 서열의 단편 또는 부분이다. 다른 각종 실시형태에 있어서, 에피토프는 입체형태(conformational) 또는 구조 에피토프이다. "입체형태 에피토프" 또는 "구조 에피토프"는 CLDN6이 그의 적절하게 접한 상태에 있을 때에만 서로 근접하여 위치된 아미노산으로 구성된 에피토프를 의미한다. 선형 에피토프와 달리, 입체형태 또는 구조 에피토프의 아미노산은 CLDN6의 1차 구조(즉, 아미노산 서열)에서 서로 인접하지 않는다. 입체형태 또는 구조 에피토프는 항원(CLDN6)의 아미노산 서열의 인접한 아미노산으로 이루어지지 않는다.
- [0039] 각종 양상에 있어서, 에피토프는 CLDN6, 예컨대, 인간 CLDN6의 세포의 도메인(ECD) 내에 위치된다. 각종 양상에 있어서, 항원 결합 단백질은 WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL의 아미노산 서열(서열번호 2)을 갖는 CLDN6의 ECD의 세포외 루프 2(EL2)에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질이 결합하는 에피토프는 서열번호 2 내에 있다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 서열번호 2의 N-말단 부분, 예컨대, TAHAIIRDFYNPL(서열번호 3)에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 서열번호 2의 C-말단 부분, 예컨대, LVAEAQKREL(서열번호 4)에 결합한다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 EL2에 결합하지만, CLDN6의 세포외 루프 1(EL1)에 결합하지 않는다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질이 결합하는 에피토프(들)는 서열번호 185의 서열을 포함하는 경쇄 가변영역과 서열번호 186의 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항-CLDN6 항체에 의해 결합된 에피토프와는 상이하다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원 결합 단백질이 결합하는 에피토프(들)는 서열번호 181의 서열을 포함하는 경쇄 가변영역과 서열번호 182의 서열을 포함하는 중쇄 가변영역을 포함하는 항-CLDN6 항체에 의해 결합된 에피토프와는 상이하다.
- [0040] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6 및 비-인간 CLDN6에 결합한다. 각종 경우에, 비-인간 CLDN6은 침팬지, 붉은털 원숭이, 개, 소, 마우스, 래트, 제브라피시 또는 개구리의 CLDN6이다. 각종 경우에, 항

원-결합 단백질은 인간 CLDN6 및 마우스 CLDN6에 결합한다.

[0041]

친화도 및 결합력(avidity)

[0042]

본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질은 비-공유 및 가역적 방식으로 CLDN6에 결합한다. 각종 실시형태에 있어서, CLDN6에 대한 항원-결합 단백질의 결합 강도는 이의 친화도, 항원-결합 단백질의 결합 부위와 에피토프 간의 상호작용의 강도의 척도의 관점에서 설명될 수 있다. 각종 양상에 있어서, 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질은 CLDN6에 대해서 높은-친화도를 갖고, 따라서 낮은-친화도 항원-결합 단백질보다 짧은 시간 기간에 더 많은 양의 CLDN6과 결합할 것이다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 평형 회합 상수(equilibrium association constant) K_A 를 갖는데, 이는 적어도 10^5 mol^{-1} , 적어도 10^6 mol^{-1} , 적어도 10^7 mol^{-1} , 적어도 10^8 mol^{-1} , 적어도 10^9 mol^{-1} , 또는 적어도 10^{10} mol^{-1} 또는 적어도 10^{10} mol^{-1} , 또는 적어도 10^{10} mol^{-1} 이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, K_A 는 pH, 온도 및 완충 조성물을 비롯한 인자에 의해 영향받을 수 있다.

[0043]

각종 실시형태에 있어서, CLDN6에 대한 항원-결합 단백질의 결합 강도는 이의 감도의 관점에서 기재될 수 있다. K_D 는 항원-결합 단백질과 CLDN6 간의 평형 해리 상수 k_{off}/k_{on} 의 비이다. K_D 및 K_A 는 역의 관계에 있다. K_D 값은 항원-결합 단백질의 농도(특정 실험을 위하여 필요로 되는 항원-결합 단백질의 양)에 관한 것이며, 따라서 K_D 값이 낮을수록(농도가 낮을수록) 항원-결합 단백질의 친화도가 높아진다. 각종 양상에 있어서, CLDN6에 대한 항원-결합 단백질의 결합 강도는 K_D 의 관점에서 기재될 수 있다. 각종 양상에 있어서, 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질의 K_D 는 약 10^{-1} , 약 10^{-2} , 약 10^{-3} , 약 10^{-4} , 약 10^{-5} , 약 10^{-6} , 또는 그 이하이다. 각종 양상에 있어서, 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질의 K_D 는 마이크로몰, 나노몰, 피코몰 또는 펩토몰이다. 각종 양상에 있어서, 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질의 K_D 는 약 10^{-4} 내지 10^{-6} 또는 10^{-7} 내지 10^{-9} 또는 10^{-10} 내지 10^{-12} 또는 10^{-13} 내지 10^{-15} 의 범위 내이다. 각종 양상에 있어서, 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질의 K_D 는 약 $1.0 \times 10^{-12} \text{ M}$ 내지 약 $1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 의 범위 내이다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질의 K_D 는 약 $1.0 \times 10^{-11} \text{ M}$ 내지 약 $1.0 \times 10^{-9} \text{ M}$ 의 범위 내이다.

[0044]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질의 친화도는 유세포분석법- 또는 형광-활성화 세포 선별(FACS)-기반 검정법을 이용해서 측정되거나 등급화된다. 유세포분석법-기반 결합 검정법은 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, 문헌[Cedeno-Arias et al., Sci Pharm 79(3): 569-581 (2011); Rathanaswami et al., Analytical Biochem 373: 52-60 (2008); 및 Geuijen et al., J Immunol Methods 302(1-2): 68-77 (2005)] 참조. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질의 친화도는 이하에서뿐만 아니라, 문헌[Trikha et al., Int J Cancer 110: 326-335 (2004) 및 Tam et al., Circulation 98(11): 1085-1091 (1998)]에 기재된 바와 같은 경쟁 검정법을 이용해서 측정되거나 등급화된다. 이하의 "경쟁 검정법"이란 표제 부분 참조. Trikh 등에서, 항원을 발현하는 세포는 방사검정법에서 사용되었다. 세포 표면 항원에 대한 ^{125}I -표지된 항원-결합 단백질(예컨대, 항체)의 결합은 현탁액 중 세포로 측정된다. 각종 양상에 있어서, CLDN6 항체의 상대 친화도는 형광단에 접합된 CLDN6 항체의 상이한 농도가 CLDN6을 발현하는 세포와 인큐베이팅하고 방출된 형광(항체-항원 결합의 직접적인 척도임)이 결정되는 FACS-기반 검정법을 통해서 결정된다. 각 용량 또는 농도에 대해서 형광을 플로팅하는 곡선을 만든다. 최대값은 형광이 안정 기이거나 최대치에 도달하는, 결합 포화가 일어나는 최저 농도이다. 최대값의 절반은 EC50 또는 IC50으로 간주되고, 최저 EC50/IC50은 동일한 방식으로 시험된 다른 항체에 대해서 최고 친화도를 갖는 것으로 간주된다. 이러한 검정법은 본 명세서에서 실시예 5에 설명된다.

[0045]

각종 양상에 있어서, 경쟁적 결합 저해 검정법에서 결정되는 바와 같은 IC₅₀값은, 항원-결합 단백질의 K_D 의 근사치이다. 각종 경우에, 이하에 논의되는 바와 같이, 경쟁 검정법은 참조 항체, 형광단-접합된 2차 항체, CLDN6을 발현하는 세포와 함께 수행되는 FACS-기반 검정법이다. 각종 양상에 있어서, 세포는 유전자-조작되어 CLDN6을 과발현한다. 몇몇 양상에 있어서, 세포는 CLDN6을 발현하도록 바이러스 벡터로 형질감염된 HEK293T 세포이다. 대안적인 양상에 있어서, 세포는 CLDN6을 내생적으로 발현한다. FACS-기반 검정이 수행되기 전에, 몇몇 양상에 있어서, CLDN6을 내생적으로 발현하는 세포는 낮은 CLDN6-발현 세포 또는 높은 CLDN6-발현 세포로서 미리-결정된다. 몇몇 양상에 있어서, 세포는 암 또는 종양 세포이다. 각종 양상에 있어서, 세포는 세포주, 예컨대, 난소 세포주, 자궁내막 세포주, 방광 세포주, 폐 세포주, 위장 (GI) 세포주, 간 세포주, 폐 세포주 등으로부터 유래

된 세포이다. 각종 양상에 있어서, CLDN6을 내생적으로 발현하는 세포는 OVCA429 난소 세포, ARK2 자궁내막 세포, OAW28 난소 세포, UMUC-4 방광 세포, PE014 난소 세포, OV177 난소 세포, H1693 폐 세포, MKN7 상부 GI 세포, OV-90 난소 세포, HUH-7 간 세포, JHOS-4 난소 세포, H1435 폐 세포 및 NUGC3 상부 GI 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 세포에 의해 발현된 인간 CLDN6과 참조 항체 간의 결합 상호작용을 저해하고, 여기서 참조 항체는 CLDN6에 결합하는 것으로 알려져 있지만, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 아니다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하기 위하여 참조 항체와 경쟁하고, 이에 따라서 시험관내 경쟁적 결합 검정법에 의해 결정된 바와 같이 참조 항체에 결합된 인간 CLDN6의 양을 저감시킨다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 간의 결합 상호작용을 저해하고, 저해는 IC₅₀으로 특성규명된다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 간의 결합 상호작용을 저해하기 위하여 약 2500nM 미만의 IC₅₀을 발현한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 약 2000nM 미만, 약 1500nM 미만, 약 1000nM 미만, 약 900nm 미만, 약 800nm 미만, 약 700nm 미만, 약 600nm 미만, 약 500nm 미만, 약 400nm 미만, 약 300nm 미만, 약 200nm 미만, 또는 약 100nm 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 약 90nM 미만, 약 80nM 미만, 약 70nM 미만, 약 60nM 미만, 약 50nM 미만, 약 40nM 미만, 약 30nM 미만, 약 20nM 미만, 또는 약 10nM 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 CLDN6에 결합하는 것으로 알려진 참조 항체(여기서 참조 항체는 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 어느 것보다 상이함)와 CLDN6에 결합하기 위하여 경쟁한다. 경쟁 검정법에 추가의 설명 참조.

[0046] 결합력(avidity)은 항체-항원 복합체의 전체 강도의 척도를 부여한다. 이것은 3가지 주된 파라미터, 즉, 에피토프를 위한 항원-결합 단백질의 친화도, 항원-결합 단백질과 CLDN6 둘 다의 결합가(valency) 및 상호작용하는 부분의 구조 배열에 좌우된다. 항원-결합 단백질의 결합가(항원 결합 부위의 수)가 클수록, 결합할 수 있는 항원(CLDN6)의 양이 커진다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN6에 대한 강한 결합력(avidity)을 갖는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 다가이다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 2가이다. 각종 경우에, 항원 항원-결합 단백질은 1가이다.

[0047] 교차-반응성

[0048] 각종 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합하고 CLDN 패밀리의 어떠한 다른 구성원에도 결합하지 않고, 예컨대, CLDN 패밀리의 임의의 다른 구성원과 교차-결합하지 않는다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN-6 특이적이다. 각종 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4, CLDN9, 또는 이들의 조합에 대한 항원-결합 단백질의 선택성보다 적어도 10-배, 5-배, 4-배, 3-배, 2-배 더 큰 CLDN6에 대한 선택성을 갖는다. 각종 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4 및 CLDN9의 각각에 대한 항원-결합 단백질의 선택성보다 적어도 10-배, 5-배, 4-배, 3-배, 2-배 더 큰 CLDN6에 대한 선택성을 갖는다. 선택성은 CLDN6, 또는 CLDN 패밀리 구성원에 대한 항원 결합 단백질에 의해 발휘된 K_D에 기초할 수 있으며, 여기서 K_D는 당업계에 공지된 수법, 예컨대, 표면 플라즈몬 공명, FACS-기반 친화도 검정법에 의해 결정될 수 있다.

[0049] 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합하고, 클라우딘3(CLDN3), 클라우딘4(CLDN4) 및 클라우딘9(CLDN9) 중 어느 하나에 결합하지 않는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4 및 CLDN9 중 어느 것에도 결합하지 않고 CLDN6을 내생적으로 발현하는 OVCA429 세포로 FACS-기반 검정법에서 약 1200nM 미만(예컨대, 약 1000nM 미만, 약 750nM 미만, 약 500nM 미만, 약 250nM 미만)의 IC₅₀을 발현한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4 및 CLDN9 중 어느 것에도 결합하지 않고, 50%의 결합 포화가 CLDN6을 내인적으로 발현하는 OVCA429 세포로 달성되는 농도는 약 1200nM 미만(예컨대, 약 1000nM 미만, 약 750nM 미만, 약 500nM 미만, 약 250nM 미만)이다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN3, CLDN4 및 CLDN9에 대한 것보다 CLDN 6에 대해서 적어도 5-배 큰 선택성을 나타내고, 50%의 결합 포화가 CLDN6을 내생적으로 발현하는 OVCA429 세포로 달성되는 농도가 약 1200nM 미만(예컨대, 약 1000nM 미만, 약 750nM 미만, 약 500nM 미만, 약 250nM 미만)이다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN6 인공 및 내인성 모델에 대해서 약 1200nM 미만(예컨대, 약 1000nM 미만, 약 750nM 미만, 약 500nM 미만, 약 250nM 미만)의 IC50을 나타내고 CLDN3, CLDN4 및/또는 CLDN9로부터 CLDN6 IC50을 분리하는 약 5-배 비보다 초과하여 나타낸다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 CLDN6에 대해서 약 1200nM 미만(예컨대, 약 1000nM 미만, 약 750nM 미만, 약 500nM 미만, 약 250nM 미만)의 IC50을 나타내고, IC50보다 적어도 5-배 더 큰 CLDN3, CLDN4 및 CLDN9

중 어느 하나에 대해서 IC₅₀을 나타낸다.

[0050] 각종 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6에 결합하고 CLDN 패밀리의 적어도 하나의 다른 구성원과 교차-반응(예컨대, 결합)한다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN3, CLDN4 및 CLDN9 중 하나 이상에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN4 또는 CLDN9에 결합하지만, CLDN3에 결합하지 않는다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN4에 결합하지만, CLDN3 또는 CLDN9에는 결합하지 않는다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN9에 결합하지만, CLDN3 또는 CLDN4 중 어느 것에도 결합하지 않는다.

[0051] 경쟁 검정법

[0052] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 간의 결합 상호작용을 저해하고, 이 참조 항체는 CLDN6에 결합하는 것으로 알려져 있지만 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 아니다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하기 위하여 참조 항체와 경쟁하고, 이에 따라서 시험관내 경쟁적 결합 검정법에 의해 결정된 바와 같이 참조 항체에 결합된 인간 CLDN6의 양을 저감시킨다. 각종 실시형태에 있어서, 참조 항체는 인간 CLDN6의 세포외 도메인의 아미노산 서열 내에, 선택적으로, EL2 또는 EL1 내에 에피토프에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 참조 항체는 서열번호 179에 의해 암호화된 경쇄 가변 서열과, 서열번호 180에 의해 암호화된 중쇄 가변 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 참조 항체는 서열번호 181의 경쇄 가변 서열과, 서열번호 182의 중쇄 가변 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 간의 결합 상호작용을 저해하고, 저해는 IC₅₀에 의해 특성 규명된다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6과 참조 항체 간의 결합 상호작용을 저해하기 위하여 약 2500nM 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 약 2000nM 미만, 약 1500nM 미만, 약 1000nM 미만, 약 900nM 미만, 약 800nM 미만, 약 700nM 미만, 약 600nM 미만, 약 500nM 미만, 약 400nM 미만, 약 300nM 미만, 약 200nM 미만, 또는 약 100nM 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 약 90nM 미만, 약 80nM 미만, 약 70nM 미만, 약 60nM 미만, 약 50nM 미만, 약 40nM 미만, 약 30nM 미만, 약 20nM 미만, 또는 약 10nM 미만의 IC₅₀을 나타낸다.

[0053] 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 CLDN6에 결합하기 위하여 참조 항체와 경쟁하고, 이에 따라서 시험관내 경쟁적 결합 검정법에 의해 결정된 바와 같이 참조 항체에 결합된 인간 CLDN6의 양을 저감시킨다. 각종 양상에 있어서, 시험관내 경쟁적 결합 검정법은 참조 항체의 Fc에 결합하는 형광단-접합된 2차 항체의 형광이 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 특정량의 존재 유무에서 측정되는 FACS-기반 검정법이다. 이러한 FACS-기반 검정법은 본 명세서에서 실시예에 설명된다. 각종 양상에 있어서, FACS-기반 검정법은 참조 항체, 형광단-접합된 2차 항체 및 CLDN6을 발현하는 세포로 수행된다. 각종 양상에 있어서, 세포는 CLDN6을 과 발현하도록 유전자-조작된다. 몇몇 양상에 있어서, 세포는 CLDN6을 발현하도록 바이러스 벡터가 형질감염된 HEK293T 세포이다. 대안적인 양상에 있어서, 세포는 CLDN6을 내생적으로 발현한다. FACS-기반 검정법이 수행되기 전에, 몇몇 양상에 있어서, CLDN6을 내생적으로 발현하는 세포는 낮은 CLDN6-발현 세포 또는 높은 CLDN6-발현 세포로서 사전 결정된다. 몇몇 양상에 있어서, 세포는 암 또는 종양 세포이다. 각종 양상에 있어서, 세포는 세포주, 예컨대, 난소 세포주, 자궁내막 세포주, 방광 세포주, 폐 세포주, 위장(GI) 세포주, 간 세포주, 폐 세포주 등으로부터의 세포이다. 각종 양상에 있어서, 세포는 OVCA429 난소 세포, ARK2 자궁내막 세포, OAW28 난소 세포, UMUC-4 방광 세포, PEO14 난소 세포, OV177 난소 세포, H1693 폐 세포, MKN7 상부 GI 세포, OV-90 난소 세포, HUH-7 간 세포, JHOS-4 난소 세포, H1435 폐 세포 및 NUGC3 상부 GI 세포로 이루어진 군으로부터 선택된 바와 같이 CLDN6을 내생적으로 발현한다. 각종 경우에, 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 높은 친화도로 ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포 또는 MCF7 세포 중 하나 이상으로 내생적으로 발현된 CLDN6에 결합된다. 각종 양상에 있어서, 항원 결합 단백질은 ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포 또는 MCF7 세포 중 하나 이상을 이용해서 FACS-기반 경쟁적 결합 저해 검정법에서 결정된 바와 같이 약 3000nM 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 각종 양상에 있어서, 항원 결합 단백질은 ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포, 또는 MCF7 세포 중 하나 이상을 이용해서 FACS-기반 경쟁적 결합 저해 검정법에서 결정된 바와 같이, 약 2500nM 미만, 약 2000nM 미만, 약 1750nM 미만, 약 1500nM 미만, 약 1250nM 미만, 약 1000nM 미만, 약 750nM 미만, 또는 약 500nM 미만의 IC₅₀을 나타낸다. 각종 양상에 있어서, 항원 결합 단백질은 ARK2 세포, OVCA429 세포, LS513 세포, 또는 MCF7 세포 중 하나 이상을 이용해서 FACS-기반 경쟁적 결합 저해 검정법에서 결정된 바와 같이 약 400nM 미만, 약 300nM 미만, 약 200nM 미만, 약 100nM 미만, 약 75nM 미만, 약 50nM 미만, 약 25nM 미만, 또는 약 10nM 미만의 IC₅₀을 나타낸다.

- [0054] 기타 결합 검정법, 예컨대, 경쟁적 결합 검정법 또는 경쟁 검정법, 항원에, 또는 이의 에피토프에 결합하기 위하여 제2 항체와 경쟁하는 항체의 능력을 시험하는, 당업계에서 공지되어 있다. 예컨대, 문헌[Trikha et al., Int J Cancer 110: 326-335 (2004); Tam et al., Circulation 98(11): 1085-1091 (1998). 미국 특허 출원 공개 제 US20140178905, Chand et al., Biologicals 46: 168-171 (2017); Liu et al., Analytical Biochem 525: 89-91 (2017); 및 Goolia et al., J Vet Diagn Invest 29(2): 250-253 (2017)] 참조. 또한, 두 항체를 비교하는 기타 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 포함한다. SPR은 항체 및 제2 항체의 결합 상수를 결정하는데 사용될 수 있고, 2개의 결합 상수가 비교될 수 있다.
- [0055] 항체 생산 방법 및 관련된 방법
- [0056] 항원-결합 단백질(예컨대, 항체, 항원-결합 항체 단편 및 항체 단백질 산물)을 제조하는 적합한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 항체를 생산하기 위한 표준 하이브리도마 방법은, 예컨대, 문헌[Harlow and Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988), 및 CA. Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)]에 기재되어 있다. 본 개시내용의 CLDN6 단클론성 항체를 제조하는 각종 방법은 본 명세서에서 실시예에서 제공된다.
- [0057] 숙주 종에 따라서, 각종 애주번트(adjuvant)는 숙주에 의해 더 많은 항체 생산을 초래하는 면역학적 반응을 증가시키는데 사용될 수 있다. 이러한 애주번트(adjuvant)는 프로인트 미네랄 겔, 예컨대, 수산화알루미늄, 및 표면 활성 물질, 예컨대, 라이소레시틴, 플루로닌 폴리올, 다가양이온, 펩타이드, 오일 에멀션, 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin) 및 다이아이트로페놀을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. BCG(bacilli Calmette-Guerin) 및 코리네박테룸 파븀(*Corynebacterium parvum*)은 잠재적으로 유용한 인간 애주번트(adjuvant)이다.
- [0058] 기타 항체 생산 방법은 표 1에 요약된다.

표 1

기술	각종 문헌
EBV-하이브리도마 방법 및 박테리오파지 벡터 발현 시스템	Haskard and Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984), Roder et al., Methods Enzymol., 121, 140-67 (1986) 및 Huse et al., Science, 246, 1275-81 (1989).
비-인간 동물에서 항체를 생산하는 방법	미국 특허 제 5,545,806 호, 제 5,560,825 호 및 제 5,714,352 호, 및 미국 특허 출원 공개 제 2002/0197266 호
림프구 모집단에서의 생체내 생산 유도 또는 고도로 특이적 결합 시약의 재조합 면역글로블린 라이브러리 또는 패널의 스크리닝에 의해	Orlandi et al (Proc Natl Acad Sci 86: 3833-3837; 1989) 및 Winter G and Milstein C (Nature 349: 293-299, 1991).
재조합 단백질을 생산하는 방법	Protein production and purification” Nat Methods 5(2): 135-146 (2008).
파지 디스플레이	Janeway 등(상기 기재), Huse 등(상기 기재) 및 미국 특허 제 6,265,150 호). 또한 관련된 방법은 미국 특허 제 5,403,484; 미국 특허 제 5,571,698; 미국 특허 제 5,837,500; 미국 특허 제 5,702,892 에 기재되어 있다. 이 수법은 미국 특허 제 5,780,279; 미국 특허 제 5,821,047; 미국 특허 제 5,824,520; 미국 특허 제 5,855,885; 미국 특허 제 5,858,657; 미국 특허 제 5,871,907; 미국 특허 제 5,969,108; 미국 특허 제 6,057,098; 및 미국 특허 제 6,225,447 호에 기재되어 있다
항체는 트랜스제닉 마우스에 의해 생산될 수 있다	미국 특허 제 5,545,806 호 및 제 5,560,825 호, 및 Janeway 등(상기 기재)

[0059]

[0060] 항체가 어떻게 생산되는지에 상관없이 CLDN6의 에피토프에 결합하는 능력에 대한 항체를 시험하는 방법은 당업계에게 공지되어 있고, 임의의 항체-항원 결합 검정법, 예를 들어, 방사면역검정법(RIA), ELISA, 웨스턴 블롯, 면역침강, SPR 및 경쟁적 저해 검정법(예컨대, Janeway 등(하기 참조), 및 미국 특허 출원 공개 제2002/0197266호, 및 경쟁 검정법에 관련된 상기 부문 참조)을 포함한다.

[0061] 서열/구조

[0062] 본 명세서에서는 (a) 표 A에 제시된 중쇄(HC) 상보성-결정 영역(CDR) 1 아미노산 서열 또는 서열번호 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125 및 131로 이루어진 균으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 가진 변이 서열(variant sequence); (b) 표 A에 제시된 HC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126 및 132로 이루어진 균으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (c) 표 A에 제시된 HC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127 및 133로 이루어진 균으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (d) 표 A에 제시된 경쇄(LC)CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122 및 128로 이루어진 균으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (e) 표 A에 제시된 LC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123 및 129로 이루어진 균으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (f) 표 A에 제시된 LC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124 및 130로 이루어진 균으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함하는 항원-결합 단백질이 제공된다.

표 A

	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3
AB1	8	9	10	11	12	13
AB2	14	15	16	17	18	19
AB3	20	21	22	23	24	25
AB4	26	27	28	29	30	31
AB5	32	33	34	35	36	37
AB6	38	39	40	41	42	43
AB7	44	45	46	47	48	49
AB8	50	51	52	53	54	55
AB9	56	57	58	59	60	61
AB10	62	63	64	65	66	67
AB11	68	69	70	71	72	73
AB12	74	75	76	77	78	79
AB13	80	81	82	83	84	85
AB14	86	87	88	89	90	91
AB15	92	93	94	95	96	97
AB16	98	99	100	101	102	103
AB17	104	105	106	107	108	109
AB18	110	111	112	113	114	115
AB19	116	117	118	119	120	121
AB20	122	123	124	125	126	127
AB21	128	129	130	131	132	133

[0063]

[0064]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A에 제시된 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열 및 LC CDR3 아미노산 서열과, 표 A에 제시된 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A에 제시된 HC CDR1 아미노산 서열, HC CDR2 아미노산 서열 및 HC CDR3 아미노산 서열과, 표 A에 제시된 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다.

[0065]

각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행 내 서열번호로 지정된 아미노산 서열 중 적어도 3, 4 또는 5개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행 내 서열번호로 지정된 LC CDR 아미노산 서열의 각각과, 표 A의 단일 행 내 서열번호로 지정된 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행 내 서열번호로 지정된 HC CDR 아미노산 서열의 각각과, 표 A의 단일 행 내 서열번호로 지정된 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행 내 서열번호로 지정된 CDR 아미노산 서열의 전체 6개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호 74 내지 79; (b) 서열번호 50 내지 55; (c) 서열번호 122 내지 127; (d) 서열번호 26 내지 31; (e) 서열번호 128 내지 133; (f) 서열번호 38 내지 43; (g) 서열번호 62 내지 67; (h) 서열번호 80 내지 85; (i) 서열번호 44 내지 49; (j) 서열번호 86 내지 91; (k) 서열번호 104 내지 109; (l) 서열번호 56 내지 61; (m) 서열번호 32 내지 37; (n) 서열번호 110 내지 115; (o) 서열번호 98 내지 103; (p) 서열번호 92 내지 97; (q) 서열번호 116 내지 121; (r) 서열번호 8 내지 13; (s) 서열번호 68 내지 73; (t) 서열번호 14 내지 19; 및 (u) 서열번호 20 내지 25로 이루어진 군으로부터 선택된 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[0066]

각종 경우에, 표 A의 아미노산 서열은 아미노산(들)을 개재해서 적어도 1개 이상(예컨대, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상)만큼 분리되어 있다. 각종 경우에, LC CDR1의 서열과 LC CDR2의 서열 사이에 약 10 내지 약 20개의 아미노산, 그리고 LC CDR2의 서열과 LC CDR3의 서열 사이에 약 25 내지 약 40개의 아미노산이 있다. 각종 경우에, LC CDR1의 서열과 LC CDR2의 서열 사이에 약 14 내지 약 16개의 아미노산 및 LC CDR2의 서열과 LC CDR3의 서열 사이에 약 30 내지 약 35개의 아미노산이 있다. 각종 경우에, HC CDR1의 서열과 HC CDR2의 서열 사이에 약 10 내지 약 20개의 아미노산 및 HC CDR2의 서열과 HC CDR3의 서열 사이에 약 25 내지 약 40개의

아미노산이 있다. 각종 경우에, HC CDR1의 서열과 HC CDR2의 서열 사이에 약 14 내지 약 16개의 아미노산 및 HC CDR2 및 HC CDR3의 서열 사이에 약 30 내지 약 35개의 아미노산이 있다.

[0067] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 B에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 및 175로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (b) 표 B에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 및 176으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다.

표 B

	경쇄 가변영역	중쇄 가변영역
AB1	134	135
AB2	136	137
AB3	138	139
AB4	140	141
AB5	142	143
AB6	144	145
AB7	146	147
AB8	148	149
AB9	150	151
AB10	152	153
AB11	154	155
AB12	156	157
AB13	158	159
AB14	160	161
AB15	162	163
AB16	164	165
AB17	166	167
AB18	168	169
AB19	170	171
AB20	172	173
AB21	174	175

[0068]

[0069] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은, (a) 서열번호 156 및 157; (b) 서열번호 148 및 149; (c) 서열번호 172 및 173; (d) 서열번호 140 및 141; (e) 서열번호 174 및 175; (f) 서열번호 144 및 145; (g) 서열번호 152 및 153; (h) 서열번호 158 및 159; (i) 서열번호 146 및 147; (j) 서열번호 160 및 161; (k) 서열번호 166 및 167; (l) 서열번호 150 및 151; (m) 서열번호 142 및 143; (n) 서열번호 168 및 169; (o) 서열번호 164 및 165; (p) 서열번호 162 및 163; (q) 서열번호 170 및 171; (r) 서열번호 134 및 135; (s) 서열번호 154 및 155; (t) 서열번호 136 및 137; 및 (u) 서열번호 138 및 139로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0070] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 179 및 180의 서열에 의해 암호화된 1쌍의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 181 및 182의 1쌍의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 183 및 184의 서열에 의해 암호화된 1쌍의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 185 및 186의 1쌍의 아미노산 서열을 포함하지 않는다.
- [0071] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 위에서 언급된 아미노산 서열과 유사한 아미노산 서열을 포함하고, 또한 항원-결합 단백질은 실질적으로 이의 생물학적 기능, 예컨대, 인간 CLDN6에 결합하고, 종양 성장을 저감시키고, 암을 치료하는 이의 능력을 보유한다.
- [0072] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 위에서 언급된 아미노산 서열(들)에 비해서 단지 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 이상의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 언급된 서열의 변이 서열을 포함하는 데, 그 변이 서열은 언급된 서열에 비해서 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CDR 외부에서 일어나는 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 예컨대, 1개 이상의 아미노산 치환은 중쇄 또는 경쇄의 프레임워크 영역(들) 내에서 일어난다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 1개 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 그러나 항원-결합 단백질은 6개의 CDR의 아미노산 서열을 보유한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 위에서 언급된 아미노산 서열(들)에 비해서 단지 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상의 보존적 아미노산 치환을 가진 아미노산 서열을 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "보존적 아미노산 치환"은 하나의 아미노산의 유사한 특성, 예컨대, 크기, 전하, 소수성, 친수성 및/또는 방향족성을 갖는 다른 아미노산으로의 치환을 지칭하며, 이하의 5개의 그룹 중 하나 내에서 교환을 포함한다:
- [0073] I. 작은 지방족, 비극성 또는 약간 극성 잔기: Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;
- [0074] II. 극성, 음하전 잔기 및 이들의 아마이드 및 에스터: Asp, Asn, Glu, Gln, 시스테인산 및 호모시스테인산;
- [0075] III. 극성, 양하전 잔기: His, Arg, Lys; 오르니틴(Orn)
- [0076] IV. 커다란 지방족 비극성 잔기: Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르류신(Nle), 호모시스테인
- [0077] V. 커다란 방향족 잔기: Phe, Tyr, Trp, 아세틸 페닐알라닌
- [0078] 각종 양상에 있어서, 보존적 아미노산 치환은 이하의 아미노산 그룹 중 하나 내에서의 교환이다:
- [0079] I. 지방족 아미노산: Gly, Ala, Val, Leu, Ile
- [0080] II. 결사슬 하이드록실을 포함하는 비-방향족 아미노산: Ser, Thr
- [0081] III. 황 결사슬을 포함하는 아미노산: Cys, Met
- [0082] IV: 결사슬 방향족 고리를 포함하는 아미노산: Phe, Tyr, Trp
- [0083] V: 산성 아미노산: Glu; Asp
- [0084] VI: 염기성 아미노산: Arg; Lys
- [0085] VII: 결사슬 아마이드를 포함하는 아미노산: Gln, Asn
- [0086] VIII: 결사슬 이미다졸을 포함하는 아미노산: His, 알파-다이메틸 이미다리아졸 아세트산(DMIA)
- [0087] IX: 이미노산: Pro, 4-하이드록시-Pro, 4-아미노-Pro
- [0088] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 위에서 언급된 아미노산 서열에 대해서 약 30% 이상, 또는 약 50% 이상, 또는 약 70% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은, 위에서 언급된 아미노산 서열에 대해서, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 서열 동일성을 갖거나, 또는 90% 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 위에서 언급된 아미노산 서열의 전장을 따라서 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 서열 동일성을 갖거나 또는 90% 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 위에서 언급된 아미노산 서열의 전장을 따라서 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0089] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 언급된 서열의 변이 서열을 포함하되, 그 변이 서열은 위에서 언급된

서열에 대해서 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 언급된 서열의 변이 서열을 포함하되, 그 변이 서열은 위에서 언급된 서열에 비해서 적어도 또는 약 80% 서열 동일성을 갖는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 언급된 서열의 변이 서열을 포함하되, 그 변이 서열은 위에서 언급된 서열에 비해서 적어도 또는 약 90% 서열 동일성을 갖는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 언급된 서열의 변이 서열을 포함하되, 그 변이 서열은 위에서 언급된 서열에 비해서 적어도 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는다.

[0090] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A의 단일 행에서 서열번호의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 서열을 포함하고 서열번호 8 내지 133 중 어느 하나에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 적어도 1개의 변이 서열을 갖는다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호 74 내지 79; (b) 서열번호 50 내지 55; (c) 서열번호 122 내지 127; (d) 서열번호 26 내지 31; (e) 서열번호 128 내지 133; (f) 서열번호 38 내지 43; (g) 서열번호 62 내지 67; (h) 서열번호 80 내지 85; (i) 서열번호 44 내지 49; (j) 서열번호 86 내지 91; (k) 서열번호 104 내지 109; (l) 서열번호 56 내지 61; (m) 서열번호 32 내지 37; (n) 서열번호 110 내지 115; (o) 서열번호 98 내지 103; (p) 서열번호 92 내지 97; (q) 서열번호 116 내지 121; (r) 서열번호 8 내지 13; (s) 서열번호 68 내지 73; (t) 서열번호 14 내지 19; 및 (u) 서열번호 20 내지 25로부터 선택된 서열의 세트의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 서열을 포함하고, 항원-결합 단백질은 상기 세트의 서열 중 적어도 하나에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 적어도 1개의 변이 서열을 더 포함한다. 예를 들어, 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 74 내지 79 중 4개의 서열, 즉, 서열번호 74 내지 77을 포함하되, 여기서 항원-결합 단백질은 2개의 변이 서열, 즉, 서열번호 78에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 1개의 변이 서열 및 서열번호 79에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 또 다른 변이 서열을 포함한다.

[0091] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 134 내지 175 중 어느 하나에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 1쌍의 변이 서열을 포함한다. 각종 경우에, 항원 결합 단백질은, (a) 서열번호 156 및 157; (b) 서열번호 148 및 149; (c) 서열번호 172 및 173; (d) 서열번호 140 및 141; (e) 서열번호 174 및 175; (f) 서열번호 144 및 145; (g) 서열번호 152 및 153; (h) 서열번호 158 및 159; (i) 서열번호 146 및 147; (j) 서열번호 160 및 161; (k) 서열번호 166 및 167; (l) 서열번호 150 및 151; (m) 서열번호 142 및 143; (n) 서열번호 168 및 169; (o) 서열번호 164 및 165; (p) 서열번호 162 및 163; (q) 서열번호 170 및 171; (r) 서열번호 134 및 135; (s) 서열번호 154 및 155; (t) 서열번호 136 및 137; 및 (u) 서열번호 138 및 139에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 1쌍의 변이 서열을 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 1쌍의 서열, 즉, 표 B의 하나의 서열과, 서열번호 134 내지 175 중 어느 하나에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열인 또 하나의 서열을 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은, 1쌍의 서열, 즉, (a) 서열번호 156 및 157; (b) 서열번호 148 및 149; (c) 서열번호 172 및 173; (d) 서열번호 140 및 141; (e) 서열번호 174 및 175; (f) 서열번호 144 및 145; (g) 서열번호 152 및 153; (h) 서열번호 158 및 159; (i) 서열번호 146 및 147; (j) 서열번호 160 및 161; (k) 서열번호 166 및 167; (l) 서열번호 150 및 151; (m) 서열번호 142 및 143; (n) 서열번호 168 및 169; (o) 서열번호 164 및 165; (p) 서열번호 162 및 163; (q) 서열번호 170 및 171; (r) 서열번호 134 및 135; (s) 서열번호 154 및 155; (t) 서열번호 136 및 137; 및 (u) 서열번호 138 및 139로부터 선택된 하나의 서열과, (a) 내지 (u)의 서열에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열인 또 하나의 서열을 포함한다. 예를 들어, 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 134의 서열을 포함하고 항원-결합 단백질은 서열번호 135에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열을 더 포함한다.

[0092] 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 반응성 아미노산을 저감 또는 제거하여 원치 않는 결사를 반응을 감소 또는 방지하기 위하여 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 위에서 언급된 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 항원-결합 단백질은 (i) His, Tyr 또는 Phe로 치환된 Trp 잔기; (ii) Gln, Ser, Ala 또는 Asp로 치환된 Asn 잔기; (iii) Ala, Ser 또는 Glu로 치환된 Pro 잔기 직전에 존재하는 Asp 잔기, (iv) Gln, Ser 또는 Ala로 치환된 Asn 잔기; 및/또는 (v) Tyr, Ser 또는 Ala로 치환된 Cys 잔기 중 1개 이상을 갖는 위에서 언급된 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은, SHM 이벤트에 기초하여

또는 다른 유사한 항체 서열의 크기의 통계학적 분석에 기초하여, 보다 큰 결합 친화도, 보다 큰 안정성 또는 다른 긍정적인 속성을 갖는 것으로 예측된 아미노산 치환을 갖는 위에서 언급된 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 A1에 제시된 HC CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 452, 455, 461, 465, 71 및 472로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (b) 표 A1에 제시된 HC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 475, 456, 462, 466, 468 및 473로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (c) 표 A1에 제시된 HC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 453, 457, 463, 467, 469 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (d) 표 A1에 제시된 LC CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 449, 476, 458, 464, 68 및 470으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (e) 표 A1에 제시된 LC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 450, 477, 459, 57, 69 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (f) 표 A1에 제시된 LC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 451, 454, 460, 58, 70 및 112로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열 또는 (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함한다.

표 A1

	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3
AB1*	449	450	451	452	475	453
AB3*	476	477	454	455	456	457
AB4*	458	459	460	461	462	463
AB9*	464	57	58	465	466	467
AB11*	68	69	70	71	468	469
AB18*	470	471	112	472	473	474

[0093]

[0094]

몇몇 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 452의 N-말단 바로 옆에 Gly를 포함하고, 선택적으로, 몇몇 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 452의 C-말단 바로 옆에 MX를 포함하며, 여기서 X는 H, N 또는 S이다. 각종 양상에 있어서, HC CDR3은 서열번호 453의 N-말단 바로 옆에 Ala를 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR1은 서열번호 449의 N-말단 바로 옆에 TAS, 선택적으로, 서열번호 449의 C-말단 바로 옆에 XH를 더 포함하고, 여기서 X는 H, S, Y 또는 Q이다. 몇몇 양상에 있어서, 이하에 기재된 바와 같이, 서열번호 449의 첫 번째 아미노산은 S 또는 Q이다. 몇몇 양상에 있어서, 이하에 기재된 바와 같이, 서열번호 451의 첫 번째 아미노산은 S 또는 Q이다.

[0095]

각종 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 455의 N-말단 바로 옆에 Gly를 포함하고, 선택적으로, 각종 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 455의 C-말단 바로 옆에 MX를 포함하며, 여기서 X는 N, S 또는 H이다. 몇몇 양상에 있어서, HC CDR2는 서열번호 456의 N-말단 바로 옆에 Gln을 포함하고, 선택적으로 서열번호 456의 C-말단 바로 옆에 H를 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR1은 서열번호: 476의 N-말단 바로 옆에 RIS를 포함하고, 선택적으로, 서열번호 476의 C-말단 바로 옆에 LA를 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR2는 서열번호 477의 C-말단 바로 옆에 XLVE를 포함하며, 여기서 X는 I 또는 S이다.

[0096]

각종 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 461의 C-말단 바로 옆에 MH를 포함한다. 각종 양상에 있어서, HC CDR2는 서열번호 462의 N-말단 바로 옆에 Tyr, 선택적으로, 서열번호 462의 C-말단 바로 옆에 TH를 포함한다. 예시적인 양상에 있어서, HC CDR3은 서열번호 463의 처음 2개의 아미노산을 포함하지 않는다. 각종 양상에 있어서, LC CDR1은 서열번호 458의 N-말단 바로 옆에 RSS, 선택적으로, 서열번호 458의 C-말단 바로 옆에 LN을 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR2는 서열번호 459의 C-말단 바로 옆에 XRFS를 포함하며, 여기서 X는 Q, S, A 또는 D이다.

[0097]

각종 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 465의 C-말단 바로 옆에 MH를 포함한다. 각종 양상에 있어서, HC CDR2는 서열번호 466의 N-말단 바로 옆에 YI, 선택적으로, 서열번호 466의 C-말단 바로 옆에 Xaa를 포함하며, 여기

서 Xaa는 N, S, Q 또는 A이다. 각종 양상에 있어서, LC CDR1은 서열번호 464의 N-말단 바로 옆에 LAS, 선택적으로, 서열번호 464의 C-말단 바로 옆에 LA를 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR2는 서열번호 57의 C-말단 바로 옆에 SLAD를 포함한다.

[0098] 각종 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 71의 C-말단 바로 옆에 MH를 포함한다. 각종 양상에 있어서, HC CDR2는 서열번호 468의 N-말단 바로 옆에 Tyr, 선택적으로 서열번호 468의 C-말단 바로 옆에 IY를 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR1은 서열번호 68의 N-말단 바로 옆에 RAS, 선택적으로 서열번호 68의 C-말단 바로 옆에 SYIH를 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR2는 서열번호 69의 C-말단 바로 옆에 XLES를 포함하되, 여기서 X는 N, Q, S, A 또는 D이다.

[0099] 각종 양상에 있어서, LC CDR1은 서열번호 470의 N-말단 바로 옆에 KSS, 선택적으로 서열번호 470에 대해서 C-말단 바로 옆에 YLA를 포함한다. 각종 양상에 있어서, LC CDR2는 서열번호 471의 C-말단 바로 옆에 TRES를 포함한다. 각종 양상에 있어서, HC CDR1은 서열번호 472의 C-말단 바로 옆에 MN을 포함한다. 각종 양상에 있어서, HC CDR2는 서열번호 473의 N-말단 바로 옆에 Xaa(여기서 Xaa는 N, Q, S 또는 A임), 선택적으로, 서열번호 473의 C-말단 바로 옆에 Thr을 포함한다.

[0100] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A1에 제시된 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열 및 LC CDR3 아미노산 서열과, 표 A1에 제시된 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A1에 제시된 HC CDR1 아미노산 서열, HC CDR2 아미노산 서열 및 HC CDR3 아미노산 서열과, 표 A1에 제시된 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다.

[0101] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 아미노산 서열 중 적어도 3, 4 또는 5개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행의 서열번호로 지정된 LC CDR 아미노산 서열의 각각과, 표 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 HC CDR 아미노산 서열의 각각과, 표 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 CDR 아미노산 서열의 전체 6개를 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호 449 내지 453 및 475; (b) 서열번호 476 내지 477, 454 내지 457; (c) 서열번호 458 내지 463; (d) 서열번호 57, 58, 464 내지 467; (e) 서열번호 68 내지 71 및 468 내지 469; 및 (f) 서열번호 112 및 470 내지 474로 이루어진 군으로부터 선택된 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[0102] 각종 경우에, 표 A1의 아미노산 서열은 아미노산(들)을 개재해서 적어도 1개 이상(예컨대, 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상)만큼 분리되어 있다. 각종 경우에, LC CDR1의 서열과 LC CDR2의 서열 사이에 약 10 내지 약 20개의 아미노산 및 LC CDR2의 서열과 LC CDR3의 서열 사이에 약 25 내지 약 40개의 아미노산이 있다. 각종 경우에, LC CDR1의 서열과 LC CDR2의 서열 사이에 약 14 내지 약 16개의 아미노산 및 LC CDR2의 서열과 LC CDR3의 서열 사이에 약 30 내지 약 35개의 아미노산이 있다. 각종 경우에, HC CDR1의 서열과 HC CDR2의 서열 사이에 약 10 내지 약 20개의 아미노산 및 HC CDR2의 서열과 HC CDR3의 서열 사이에 약 25 내지 약 40개의 아미노산이 있다. 각종 경우에, HC CDR1의 서열과 HC CDR2의 서열 사이에 약 14 내지 약 16개의 아미노산 및 HC CDR2의 서열과 HC CDR3의 서열 사이에 약 30 내지 약 35개의 아미노산이 있다.

[0103] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 B1에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 478, 480, 482, 484, 486 및 488로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (b) 표 B1에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 479, 481, 483, 485, 487 및 489로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다.

표 B1

	HC 가변	LC 가변
AB1*	478	479
AB3*	480	481
AB4*	482	483
AB9*	488	489
AB11*	486	487
AB18*	484	485

[0104]

[0105]

각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은, (a) 서열번호 478 및 479; (b) 서열번호 480 및 481; (c) 서열번호 482 및 483; (d) 서열번호 484 및 485; (e) 서열번호 486 및 487; 및 (f) 서열번호 488 및 489로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 표 B1에 열거된 서열번호를 갖는 서열의 변이 서열을 포함하며, 여기서 상이한 아미노산(들)은 "인간화 항체"에서 이하에 기재된 위치에서 일어난다.

[0106]

인간화 항체

[0107]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A, 표 A1, 표 B 또는 표 B1에 기재된 항원 결합 단백질의 인간화 버전이다.

[0108]

인간화 AB1

[0109]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 5, 8, 11, 12, 13, 20, 31, 33, 35, 38, 40, 48, 50, 55, 57, 59, 61, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 87, 90, 91, 98, 101 및 116 중 1개 이상에서 중쇄 가변영역에 1개 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35)의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB1의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 428의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 20, 31, 35, 48, 50, 59, 67, 70, 74, 79, 98, 101 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12)에서 중쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB1의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 429의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
5	Q, V	8	A, G	11	L, V
12	A, K	13	R, K	20	M, V
31	S, T, V, D	33	Y, T	35	H, N, S
38	K, R	40	R, A	48	I, M
50	F, V, T, Y, I	55	G, S	57	S, Y
59	D, E, N, S	61	N, A	65	K, Q
66	D, G	67	R, Q, N, K	68	T, V
70	L, M	72	R, A	74	K, T
		79	V, D, S, A	82	Q, E
87	T, R	91	S, T	98	N, Q, H, D, R
101	Y	76	ST	116	A, S

[0110]

[0111]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 1, 3, 4, 9, 10, 11, 15, 17, 21, 24, 27, 29, 32, 34, 35, 43, 44, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 61, 67, 71, 72, 73, 79, 80, 81, 84, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 107 중 1개 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 또는 41)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB1의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 430의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위

치: 4, 21, 32, 34, 48, 51, 53, 61, 67, 79, 84, 91 및 93 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB1의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 431의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
1	Q, D	3	V, Q	4	L, M
9	A, S	10	I, S	11	M, L
15	L, V	17	E, D	21	M, I
24	T, R	27	S, Q	32	T, V, F, D, S
34	F, L	35	H, S, Y, Q, N	43	S, K
44	S, A	48	W, L	51	S, T, Q, A
52	T, A	53	S, T, D, Q	54	N, S
		56	A, Q	61	R, Q, S, D,
67	A, S, T, G	71	S, D	72	Y, F
73	S, T	79	M, L	80	E, Q
81	A, P	84	A, F	90	H, Q
91	Q, H, S	93	H, Q, S, Y	94	R, S
97	L, P	101	A, Q	107	L, I
29	V, I	92	Y, S	95	S, T

[0112]

[0113]

인간화 AB3

[0114]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 3, 5, 18, 19, 23, 31, 33, 35, 40, 42, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 64, 76, 79, 80, 81, 87, 94, 95, 99, 106, 112, 114 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 또는 33)에서 중쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB3의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 432의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 31, 35, 50, 55, 79, 99, 106 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7)에서 중쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB3의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 433의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
3	K, Q	5	E, L	18	M, L
19	K, R	23	V, A	31	N, S, R
33	W, A	35	N, S, H	40	S, A
42	E, G	49	A, S	50	Q, S, N, H, A
		52	R, S	53	L, G
54	K, S	55	S, N, T, A, G	56	D, G
				59	A, S
61	H, Y	64	E, D	76	D, N
79	R, N, Q, D, S	80	S, T	81	V, L
87	N, S	94	G, A	95	T, V, I
99	N, D, T, K, A	106	C, Y, A, S, T	112	T, L
114	I, T				

[0115]

[0116] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 9, 17, 18, 25, 27, 28, 30, 34, 40, 43, 45, 48, 50, 52, 53, 55, 56, 70, 72, 74, 76, 84, 85, 90, 91, 93, 94, 97 및 100 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB3의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 434의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 25, 34, 48, 53, 55, 84, 85, 90 및 93 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB3의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 435의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
9	A, S	17	E, D	18	T, R
25	I, V, L, T, A	34	A, S, N	40	Q, P
43	S, A	45	Q, K	48	V, I
53	I, V, L, T, S	55	V, T, L, A, Q	70	Q, D
72	S, T	74	K, T	76	N, S
84	G, A	85	N, Q, S, T	90	H, Q, S, T
93	T, S, N, G	100	G, Q	27	E, Q
28	N, S	30	Y, S	50	N, A
52	K, S	56	E, S	91	H, S
94	V, T	97	T, P		

[0117]

[0118] 인간화 AB4

[0119] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 5, 11, 12, 13, 20, 29, 31, 33, 37, 38, 40, 45, 48, 50, 55, 56, 57, 59, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 82, 84, 87, 91, 97, 101, 117 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36)에서 중쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB4의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 436의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 20, 29, 31, 37, 45, 48, 56, 59, 61, 62, 65, 66, 68, 70, 74, 79, 84, 97 및 101 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19)에서 중쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB4의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 437의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	P 위치	아미노산	위치	아미노산
5	Q, V	11	L, V	12	A, K
13	R, K	20	M, V	33	T, Y
37	I, V, F, Y	38	K, R	40	R, A
45	Q, L, V, T, N	48	I, M	50	Y, I
55	S, G	56	T, G, S, V, D	57	Y, S
59	H, K, S, Q, N	61	I, A, N, F, Y, V	62	K, Q
65	K, Q	66	D, G	67	K, R
68	A, V	70	L, M	72	A, R
74	T, K	76	S, T	79	A, V
82	Q, E	84	R, S, Q, D	87	T, R
91	S, T	97	S, A, T, V	101	L, V, F
117	A, S	29	F, Y, S, T	31	S, T, Y, D

[0120]

[0121]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 7, 14, 17, 18, 31, 33, 39, 41, 42, 44, 50, 51, 55, 57, 60, 81, 88, 92, 94, 95, 96, 99, 100, 105 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB4의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 438의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 33, 39, 55, 57, 81, 95 및 96 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB4의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 439의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
7	T, S	14	S, T	17	D, Q
18	Q, P	31	Y, H	33	D, N, E, Q
39	H, N, Q, D	41	F, Y	42	L, Q
44	K, R	50	K, R	51	R, L
55	K, R, Q	57	S, T, V	60	D, F
81	R, S, N, D	88	L, V	92	F, Y
94	M, S	95	Q, H, T	96	S, T, G, D
99	W, V	105	G, Q		

[0122]

[0123]

인간화 AB18

[0124]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 5, 9, 11, 12, 20, 38, 40, 41, 43, 44, 48, 61, 65, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79, 82, 84, 87, 91 및 116 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25), 선택적으로, 이하의 위치: 20, 48, 68, 70, 79 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4 또는 5)에서 중쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB18의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 440 또는 441의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
5	K, V	9	P, A	11	L, V
12	E, K	20	I, V	38	K, R
40	S, A	41	N, P	43	K, Q
44	S, G	48	I, V, M	61	N, A
65	T, Q	67	K, R	68	A, V
70	L, M	72	V, R	74	K, T
76	S, T	79	A, V	82	Q, E
84	K, S	87	T, R	91	S, T
116	S, L				

[0125]

[0126]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 1, 3, 9, 15, 18, 19, 21, 22, 49, 51, 69, 93, 84, 78, 105 및 111 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16), 선택적으로, 이하의 위치: 19, 21 또는 84 중 1개 이상(예컨대, 1, 2 또는 3)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB18의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열 번호 442 또는 443의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
1	N, D	3	M, V	9	S, D
15	A, L	18	K, R	19	V, A
21	M, I	22	S, N	49	S, P
51	R, K	69	T, S	83	N, S
84	V, L	89	L, V	105	A, Q
111	L, I				

[0127]

[0128]

인간화 AB9

[0129]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 1, 5, 9, 11, 12, 20, 38, 40, 41, 43, 44, 48, 61, 63, 65, 67, 69, 70, 72, 73, 74, 76, 79, 84, 87, 91, 93, 112 및 113 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 갖는 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB9의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 444의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
1	E, Q	5	Q, V	9	P, A
11	L, V	12	V, K	20	M, V
38	K, R	40	S, A	41	H, P
43	K, Q	44	S, G	48	I, M
61	N, A	63	N, K	65	K, Q
67	K, R	69	A, V	70	L, M
72	V, R	73	N, D	74	K, T
76	S, T	79	A, V	84	R, S
87	T, R	91	S, T	93	A, V
112	T, L	113	L, V		

[0130]

[0131]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 9, 11, 15, 17, 18, 43, 45, 70, 72, 73, 74, 80, 84, 85 및 100 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB9의 인간화 버전이다. 각종 경우에,

항원-결합 단백질은 서열번호 445의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
9	A, S	11	Q, L	15	L, V
17	E, D	18	S, R	43	S, A
45	Q, K	70	R, D	72	S, T
73	F, L	74	K, R	80	A, P
84	V, A	85	S, T	100	G, Q

[0132]

[0133]

인간화 AB11

[0134]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 1, 15, 18, 19, 42, 49, 63, 75, 76, 78, 80, 84, 88 및 93 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15)에서 중쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB11의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 446의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
1	D, E	15	R, G	18	R, L
19	K, R	42	E, G	49	A, S
63	T, S	75	P, A	76	T, K
78	T, S	80	F, Y	84	T, N
88	S, A	93	M, V		

[0135]

[0136]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 이하의 위치: 4, 9, 17, 22, 64, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 87, 89, 104 및 110 중 1개 이상, 선택적으로, 이하의 위치: 4, 82, 110 중 1개 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15)에서 경쇄 가변영역에 1개 이상의 아미노산 치환을 가진 표 B 또는 B1에 제시된 바와 같은 AB11의 인간화 버전이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 서열번호 447 또는 448의 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 위에서 언급된 위치에서의 아미노산은 이하의 표에 따른 아미노산으로부터 선택된다.

위치	아미노산	위치	아미노산	위치	아미노산
4	L, M	9	A, D	17	Q, E
22	S, N	64	A, D	78	N, T
80	H, S	81	P, S	82	V, L
83	E, Q	84	E, A	87	A, V
89	T, V	104	A, Q	110	L, I

[0137]

[0138]

각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 C에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 376 내지 379, 384 내지 387, 391 내지 396, 403 내지 408, 412, 413, 416 내지 419 및 422 내지 427로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 85%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (b) 표 C에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 380 내지 383, 388 내지 390, 397 내지 402, 409 내지 411, 414, 415, 420 및 421로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 85%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다.

표 C

	인간화 경쇄 가변영역	인간화 중쇄 가변영역
AB1	380, 381, 382, 383	376, 377, 378, 379
AB3	388, 389, 390	384, 385, 386, 387, 422
AB4	397, 398, 399, 400, 401, 402	391, 392, 392, 394, 395, 396, 423, 424, 425, 426, 427
AB9	409, 410, 411,	403, 404, 405, 406, 407, 408
AB11	414, 415	412, 413
AB18	420, 421	416, 417, 418, 419

[0139]

[0140]

각종 실시형태에 있어서, 인간화 항원-결합 단백질은 표 D에 나타난 바와 같은 1쌍의 아미노산 서열을 포함한다.

표 D

인간화 Ab	HC	LC
1-1	376	380
1-2	377	380
1-3	377	381
1-4	377	382
1-5	377	383
1-6	378	381
1-7	378	382
1-8	378	383
1-9	379	381
1-10	379	382
1-11	379	383
3-1	384	388
3-2	385	388
3-3	385	389
3-4	386	388
3-5	386	389
3-6	387	388
3-7	387	389
3-9	422	389
4-1	391	397
4-2	392	397
4-3	392	398
4-4	393	398
4-5	394	398
4-6	395	398
4-7	396	398
4-8	423	398
4-9	424	398
4-10	425	398
4-11	426	398

[0141]

인간화 Ab	HC	LC
4-12	427	398
9-1	403	409
9-2	404	409
9-3	405	410
9-4	405	411
9-5	406	410
9-6	406	411
9-7	407	410
9-8	407	411
9-9	408	410
9-10	408	411
11-1	412	414
11-2	413	414
11-3	413	415
18-1	416	420
18-2	417	420
18-3	417	420
18-4	417	421
18-5	418	420
18-6	418	421
18-7	419	420
18-8	419	421

[0142]

[0143]

각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 1쌍의 변이 서열을 포함하되, 각각은 표 C에 열거된 서열번호에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는다. 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 1쌍의 서열: 표 C에 열거된 서열번호로부터 선택된 하나의 서열 및 표 D에 열거된 서열번호를 가진 서열 표 C에 열거된 서열번호를 가진 서열에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열인 또 하나의 서열을 포함한다.

[0144]

각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 1쌍의 서열: 표 D에 열거된 서열번호로부터 선택된 하나의 서열 및 표 D에 열거된 서열번호를 갖는 서열에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열인 또 하나의 서열을 포함한다. 예를 들어, 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 서열번호 419의 서열을 포함하고, 항원-결합 단백질은 서열번호 421에 대해서 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열을 더 포함한다.

[0145]

핵산

[0146]

본 개시내용은 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 더 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "핵산"은 "폴리뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드" 및 "핵산 분자"를 포함하고, 일반적으로 DNA 또는 RNA의 중합체, 또는 이의 변형된 형태를 의미하며, 이 변형된 형태는 천연 공급원으로부터 합성 또는 얻어진(예컨대, 분리(isolate)된 그리고/또는 정제된) 단일-가닥 또는 이중-가닥 일 수 있고, 이는 미변형 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 사이에 발견된 포스포다이에스터 대신에, 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오타이드간 결합, 예컨대, 포스포로아미데이트 결합 또는 포스포로티오에이트 결합을 함유할 수 있는 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 핵산은 본 개시내용의 항원-결합 단백질 중 임의의 것을 암호화하는 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 각종 양상에 있어서, 핵산은 (a) 표 A 또는 A1에 제시된 중쇄(HC) 상보성-결정 영역(CDR) 1 아미노산 서열 또는 서열번호 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465 및 472로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%)

서열 동일성을 갖는 변이 서열; (b) 표 A 또는 A1에 제시된 HC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468 및 473으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (c) 표 A 또는 A1에 제시된 HC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (d) 표 A 또는 A1에 제시된 경쇄(LC) CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464 및 470으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (e) 표 A 또는 A1에 제시된 LC CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 서열; 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (f) 표 A 에 제시된 LC CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454 및 460으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합. 각종 양상에 있어서, 핵산은 표 A 또는 A1에 제시된 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열 및 LC CDR3 아미노산 서열 및 표 A 또는 A1에 제시된 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함하는 항원-결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 핵산은 표 A 또는 A1에 제시된 HC CDR1 아미노산 서열, HC CDR2 아미노산 서열 및 HC CDR3 아미노산 서열 및 표 A 또는 A1에 제시된 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개를 포함하는 항원-결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 핵산은, (a) 표 A 또는 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 아미노산 서열 중 적어도 3, 4 또는 5개, (b) 표 A 또는 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 LC CDR 아미노산 서열의 각각과, 표 A 또는 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2개, (c) 표 A 또는 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 HC CDR 아미노산 서열의 각각과, 표 A 또는 A1의 단일 행 내 서열번호로 지정된 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1 또는 2, (d) 표 A의 단일 행 내 서열번호로 지정된 CDR 아미노산 서열의 전체 6개, 및/또는 (e) (a) 서열번호 74 내지 79; (b) 서열번호 50 내지 55; (c) 서열번호 122 내지 127; (d) 서열번호 26 내지 31; (e) 서열번호 128 내지 133; (f) 서열번호 38 내지 43; (g) 서열번호 62 내지 67; (h) 서열번호 80 내지 85; (i) 서열번호 44 내지 49; (j) 서열번호 86 내지 91; (k) 서열번호 104 내지 109; (l) 서열번호 56 내지 61; (m) 서열번호 32 내지 37; (n) 서열번호 110 내지 115; (o) 서열번호 98 내지 103; (p) 서열번호 92 내지 97; (q) 서열번호 116 내지 121; (r) 서열번호 8 내지 13; (s) 서열번호 68 내지 73; (t) 서열번호 14 내지 19; (u) 서열번호 20 내지 25, (v) 서열번호 449 내지 453 및 475; (w) 서열번호 476 내지 477, 454 내지 457; (x) 서열번호 458 내지 463; (y) 서열번호 57, 58, 464 내지 467; (z) 서열번호 68 내지 71 및 468 내지 469; 및 (aa) 서열번호 112 및 470 내지 474로 이루어진 군으로부터 선택된 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 핵산은, (a) 표 B 또는 B1에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 478, 480, 482, 484, 486 및 488로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (b) 표 B 또는 B1에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 479, 481, 483, 485, 487 및 489로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다. 각종 실시형태에 있어서, 핵산은, (a) 서열번호 156 및 157; (b) 서열번호 148 및 149; (c) 서열번호 172 및 173; (d) 서열번호 140 및 141; (e) 서열번호 174 및 175; (f) 서열번호 144 및 145; (g) 서열번호 152 및 153; (h) 서열번호 158 및 159; (i) 서열번호 146 및 147; (j) 서열번호 160 및 161; (k) 서열번호 166 및 167; (l) 서열번호 150 및

151; (m) 서열번호 142 및 143; (n) 서열번호 168 및 169; (o) 서열번호 164 및 165; (p) 서열번호 162 및 163; (q) 서열번호 170 및 171; (r) 서열번호 134 및 135; (s) 서열번호 154 및 155; (t) 서열번호 136 및 137; 및 (u) 서열번호 138 및 139로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질의 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 핵산은 표 D에 열거된 쌍들로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함하는 항원-결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 핵산은 서열번호 208 내지 375 중 임의의 1개 이상의 서열의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 핵산은 임의의 삽입, 결실, 역위 및/또는 치환을 포함하지 않는다. 다른 실시형태에 있어서, 핵산은 1개 이상의 삽입, 결실, 역위 및/또는 치환을 포함한다.

[0147] 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용의 핵산은 재조합체이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "재조합체"란 (i) 생세포에서 복제될 수 있는 핵산 분자에 천연 또는 합성 핵산 세그먼트를 접합시킴으로써 생세포 외부에 제작되는 분자, 또는 (ii) 상기 (i)에 기재된 것들의 복제에 기인하는 분자를 지칭한다. 본 명세서의 목적을 위하여, 복제는 시험관내 복제 또는 생체내 복제일 수 있다.

[0148] 핵산은 몇몇 양상에 당업계에 공지된 절차를 이용하는 화학적 합성 및/또는 효소 결합 반응에 기초하여 제작된다. 예를 들어, Sambrook 등, 상기 참조; 및 Ausubel 등 상기 참조. 예를 들어, 핵산은 분자의 생물학적 안정성을 증가시키도록 또는 혼성화(예컨대, 포스포로티오에이트 유도체 및 아크리딘 치환된 뉴클레오타이드) 시 형성된 듀플렉스의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 천연 유래 뉴클레오타이드 또는 다양하게 변형된 뉴클레오타이드를 이용해서 화학적으로 합성될 수 있다. 핵산을 생성하는데 사용될 수 있는 변형된 뉴클레오타이드의 예는, 5-플루오로유라실, 5-브로모유라실, 5-클로로유라실, 5-아이오도유라실, 하이포잔틴, 잔틴, 4-아세틸사이토신, 5-(카복시하이드록시메틸) 유라실, 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오유리딘, 5-카복시메틸아미노메틸유라실, 다이하이드로유라실, 베타-D-갈락토실케오신, 이노신, N⁶-아이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-다이메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸사이토신, 5-메틸사이토신, N-치환된 아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸유라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오유라실, 베타-D-만노실케오신, 5'-메톡시카복시메틸유라실, 5-메톡시유라실, 2-메틸티오-N⁶-아이소펜테닐아데닌, 유라실-5-옥시아세트산 (v), 위부톡소신, 슈도유라실, 케오신, 2-티오사이토신, 5-메틸-2-티오유라실, 2-티오유라실, 4-티오유라실, 5-메틸유라실, 유라실-5-옥시아세트산 메틸에스터, 3-(3-아미노-3-N-2-카복시프로필) 유라실 및 2,6-다이아미노퓨린을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 대안적으로, 본 개시내용의 핵산의 1종 이상은, 예컨대, Macromolecular Resources(콜로라도주 포트콜린스 소재) 및 Synthegen(텍사스주 휴스턴 소재)와 같은 회사로부터 구입될 수 있다.

[0149] **백터**

[0150] 몇몇 양상에 있어서 본 개시내용의 핵산은 백터에 혼입된다. 이 점에 있어서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 핵산 중 어느 하나를 포함하는 백터를 제공한다. 각종 양상에 있어서, 백터는 재조합 발현 백터이다. 본 명세서에서의 목적을 위하여, 용어 "재조합 발현 백터"는, 제작물이 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 경우, 숙주 세포에 의한 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드의 발현을 허용하는 유전자-변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 제작물을 의미하고, 백터는 세포 내에 발현된 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 갖는데 충분한 조건하에 세포와 접촉된다. 본 개시내용의 백터는 전체로서 천연 유래는 아니다. 그러나, 백터의 일부는 천연 유래일 수 있다. 본 명세서에 개시된 백터는, 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있거나, 합성될 수 있거나 부분적으로는 천연 공급원으로부터 얻어질 수 있고, 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있는, DNA 및 RNA를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 뉴클레오타이드의 임의의 유형을 포함할 수 있다. 백터는 천연 유래 또는 비-천연-유래 뉴클레오타이드간 결합, 또는 두 유형의 결합을 포함할 수 있다. 몇몇 양상에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드 또는 비-천연 유래 뉴클레오타이드간 결합은 백터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다.

[0151] 본 개시내용의 백터는 임의의 적합한 백터일 수 있고, 임의의 적합한 숙주에 형질도입, 형질변형 또는 형질감염 시키는데 사용될 수 있다. 적합한 백터는, 플라스미드 및 바이러스와 같이, 전파 및 팽창을 위하여 또는 발현 또는 돌 다를 위하여 설계된 것들을 포함한다. 백터는 플라스미드 기반 발현 백터일 수 있다. 각종 양상에 있어서, 백터는 pUC 시리즈(Fermentas Life Sciences), pBluescript 시리즈(Stratagene, 캘리포니아주 라호이아 소재), pET 시리즈(Novagen, 위스콘신주 매디슨 소재), pGEX 시리즈(Pharmacia Biotech, 스웨덴 옘살라 소재) 및 pEX 시리즈(Clontech, 캘리포니아주 펠로앨토 소재)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 박테리오파지 백터, 예컨대, λGT10, λGT1 1, λZapII(Stratagene), λEMBL4, 및 λNMI 149가 또한 이용될 수 있다. 식물 발현 백터의

예는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19(Clontech)이다. 동물 발현 벡터의 예는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo(Clontech)를 포함한다. 몇몇 양상에 있어서, 벡터는 바이러스 벡터, 예컨대, 레트로바이러스 벡터이다. 각종 양상에 있어서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 아데노-관련 바이러스(AAV) 벡터, 단순포진 바이러스(HSV) 벡터, 수포성 구내염 바이러스(VSV) 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 또는 렌티바이러스 벡터이다. 예컨대, 문헌 [Howarth et al., Cell Biol. Toxicol. 26(1): 1-20 (2010)] 참조. 각종 양상에 있어서, 벡터는 절지동물, 예컨대, 곤충을 감염시키는 배칼로바이러스 벡터이다. 각종 양상에 있어서, 배칼로바이러스 벡터는 오토그라파칼리포니카 다핵 바이러스(Autographacalifornica multiple nuclear virus: AcMNPV) 또는 봄빅스모리핵다면체증(Bombyxmorinuclear polyhedrosis: BmNPV)이다. 예컨대, 문헌[Khan, Adv Pharm Bull 3(2): 257-263 (2013); Miller, Bioessays 11(4): 91-96 (1989); Atkinson et al., Pestic Sci 28: 215-224 (1990)] 참조.

[0152] 본 개시내용의 벡터는, 예를 들어, Sambrook 등(상기 참조) 및 Ausubel 등(상기 참조)에 기재된 표준 재조합 DNA 수법을 이용해서 제조될 수 있다. 원형 또는 선형인 발현 벡터의 제작물이 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 기능적인 복제 시스템을 함유하도록 제조될 수 있다. 복제 시스템은, 예컨대, CoIE1, 2 μ 플라스미드, λ , SV40, 소 유두종 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다.

[0153] 몇몇 양상에 있어서, 벡터는, 적절한 경우, 그리고 벡터가 DNA-기반인지 RNA-기반인지를 고려해서, 벡터가 도입될 숙주(예컨대, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물)의 유형에 특이적인 전사 및 번역 개시 및 종료 코돈과 같은 조절 서열을 포함한다.

[0154] 벡터는 형질전환된 또는 형질주입된 숙주의 선택을 가능하게 하는 1개 이상의 마커 유전자를 포함할 수 있다. 마커 유전자는 살생물제 내성, 예컨대, 프로트로피(prototrophy) 등을 제공하기 위하여 영양요구성 숙주에 상보성인, 항생제, 중금속 등에 대한 내성을 포함한다. 본 명세서에 개시된 발현 벡터용의 적합한 마커 유전자는, 예를 들어, 네오마이신/G418 내성 유전자, 하이그로마이신 내성 유전자, 히스티딘올 내성 유전자, 테트라사이클린 내성 유전자, 및 암피실린 내성 유전자를 포함한다.

[0155] 벡터는 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 혼성화하거나 상보성인 뉴클레오타이드 서열에 또는 폴리펩타이드(작용성 부분 및 이의 작용성 변이체를 포함)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 작동 가능하게 연결된 천연 또는 비천연 프로모터를 포함할 수 있다. 예컨대, 강한, 약한, 유도성, 조직-특이성 및 발달-특이성인 프로모터의 선택은, 당업자의 통상의 기술 이내이다. 마찬가지로, 뉴클레오타이드 서열을 프로모터와 조합하는 것은 또한 당업자의 기술 이내이다. 프로모터는 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터, 예컨대, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 쫓과 줄기세포 바이러스의 긴-말단 반복체에서 발견된 프로모터일 수 있다.

[0156] 숙주 세포

[0157] 본 명세서에서는 본 개시내용의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 본 명세서에 개시된 벡터를 함유할 수 있고 핵산(예컨대, mRNA, 단백질)에 의해 암호화된 발현 산물을 생산 가능한 세포의 임의의 유형을 지칭한다. 숙주 세포는 몇몇 양상에서 부착성 세포 또는 현탁된 세포, 즉, 현탁액에서 성장하는 세포이다. 숙주 세포는 각종 양상에서 배양된 세포 또는 즉, 유기체, 예컨대, 인간으로부터 직접 분리된 1차 세포이다. 숙주 세포는 임의의 세포 유형일 수 있고, 임의의 유형의 조직으로부터 유래될 수 있고, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다.

[0158] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 글리코실화된 단백질이고 숙주 세포는 글리코실화-적격 세포이다. 각종 양상에 있어서, 글리코실화-적격 세포는 진핵 세포, 예컨대, 효모 세포, 필라멘트 진균 세포, 원충 세포, 조류 세포, 곤충 세포, 또는 포유류 세포를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 이러한 숙주 세포는 당업계에 기술되어 있다. 예컨대, 문헌[Frenzel, et al., Front Immunol 4: 217 (2013)] 참조. 각종 양상에 있어서, 진핵 세포는 포유류 세포이다. 각종 양상에 있어서, 포유류 세포는 비-인간 포유류 세포이다. 몇몇 양상에 있어서, 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 및 이의 유도체(예컨대, CHO-K1, CHO pro-3), 마우스 골수종 세포(예컨대, NS0, GS-NS0, Sp2/0), 다이하이드로폴레이트리덕타제(DHFR) 활성도가 부족하도록 조작된 세포(예컨대, DUKX-X11, DG44), 인간 배아 신장 293(HEK293) 세포 또는 이의 유도체(예컨대, HEK293T, HEK293-EBNA), 녹색 아프리카 원숭이 신장 세포(예컨대, COS 세포, VERO 세포), 인간 자궁경부암 세포(예컨대, HeLa), 인간 골골육종 상피 세포 U2-OS, 아데노세포암 인간 치조 기저 상피 세포 A549, 인간 섬유육종 세포 HT1080, 마우스 뇌종양 세포 CAD, 배아 암종 세포 P19, 마우스 배아 섬유아세포 세포 NIH 3T3, 마우스 섬유아세포 세포 L929, 마우스 신경모세포종 세포 N2a, 인간 유방암 세포 MCF-7, 망막모세포종 세포 Y79, 인간 망막모세포종 세포 SO-Rb50, 인간 간암 세포 Hep G2, 마우스 B 골수종 세포 J558L, 또는 새끼 햄스터 신장(BHK) 세포(Gaillet et al.

2007; Khan, Adv Pharm Bull 3(2): 257-263 (2013))이다.

- [0159] 백터를 증폭 또는 복제시킬 목적을 위하여, 숙주 세포는 몇몇 양상에서 원핵 세포, 예컨대, 박테리아 세포이다.
- [0160] 또한 본 개시내용에 의하면 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 숙주 세포를 포함하는 세포 집단이 제공된다. 몇몇 양상에서 세포 집단은 백터의 어느 것도 포함하지 않는 적어도 하나의 다른 세포에 부가해서, 기재된 백터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 이중성 집단이다. 대안적으로, 몇몇 양상에 있어서, 세포 집단은 실질적으로 이중성 집단이고, 여기서 해당 집단은 주로 백터를 포함하는(예컨대, 이로 본질적으로 이루어진) 숙주 세포를 포함한다. 몇몇 양상에서 집단은 세포의 클론성 집단이고, 여기서 집단의 모든 세포는 백터를 포함하는 단일 숙주 세포의 클론이므로, 집단의 모든 세포가 백터를 포함하게 된다. 본 개시내용의 각종 실시형태에서, 세포 집단은 본 명세서에 기재된 바와 같은 백터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 클론성 집단이다.
- [0161] **제조 방법**
- [0162] 또한 본 명세서에서는 CLDN6에 결합하는 항원-결합 단백질을 생산하는 방법이 제공된다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 세포 배양 배지에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 항원-결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 세포 배양 배지로부터 항원-결합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다. 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 숙주 세포 중 어느 것일 수 있다. 각종 양상에 있어서, 숙주 세포는 CHO 세포, NSO 세포, COS 세포, VERO 세포 및 BHK 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 각종 양상에 있어서, 숙주 세포를 배양하는 단계는 숙주 세포의 성장 및 팽창을 지지하도록 성장 배지에서 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 성장 배지는 시기 적절한 방식으로 세포 밀도, 배양 생존능 및 생산성을 증가시킨다. 각종 양상에 있어서, 성장 배지는 아미노산, 비타민, 무기염, 글루코스, 및 성장 인자의 공급원으로서의 혈청, 호르몬 및 부착 인자를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 성장 배지는 아미노산, 비타민, 미량 원소(trace elements), 무기염, 지질 및 인슐린 또는 인슐린-유사 성장 인자로 이루어진 완전 화학적으로 정의된 배지이다. 영양소 이외에, 성장 배지는 또한 pH 및 삼투압 농도를 유지시키는 것을 돕는다. 수개의 성장 배지는 상업적으로 입수 가능하고, 당업계에서 기재되어 있다. 예컨대, 문헌[Arora, "Cell Culture Media: A Review" MATER METHODS 3:175 (2013)] 참조.
- [0163] 각종 양상에 있어서, 방법은 공급 배지에서 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 방법은 공급 배지에서 유가식 방식(fed-batch mode)으로 배양하는 단계를 포함한다. 재조합 단백질 생산 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예컨대, 문헌[Li et al., "Cell culture processes for monoclonal antibody production" MAbs 2(5): 466-477 (2010)] 참조.
- [0164] 항원-결합 단백질을 제조하는 방법은 세포 배양액 또는 이의 상청액으로부터 단백질을 정제시키고, 바람직하게는 정제된 단백질을 회수하는 1개 이상의 단계를 포함할 수 있다. 각종 양상에 있어서, 방법은 하나 이상의 크로마토그래피 단계, 예컨대, 친화도 크로마토그래피(예컨대, 단백질 A 친화도 크로마토그래피), 이온교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 방법은 단백질 A 친화도 크로마토그래피 수지를 이용해서 단백질을 정제시키는 단계를 포함한다.
- [0165] 각종 실시형태에 있어서, 방법은 정제된 단백질 등을 제형화함으로써, 정제된 단백질을 포함하는 제형을 얻는 단계를 더 포함한다. 이러한 단계는, 문헌[Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing, eds. Jameel and Hershenson, John Wiley & Sons, Inc. (Hoboken, NJ), 2010]에 기재되어 있다.
- [0166] 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 폴리펩타이드에 결합되고, 항원-결합 단백질은 융합 단백질의 부분이다. 따라서, 본 개시내용은 또한 CLDN6에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 생산하는 방법을 제공한다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 세포 배양 배지에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계 및 세포 배양 배지로부터 융합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다.
- [0167] **접합체**
- [0168] 본 개시내용은 또한 제2 모이어티(예컨대, 이중 모이어티, 접합체 모이어티)에 부착된, 연결된 또는 접합된 항원-결합 단백질을 제공한다. 따라서, 본 개시내용은 항원-결합 단백질 및 이중 모이어티를 포함하는 접합체를 제공한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "이중 모이어티"는 "접합체 모이어티"와 동의어이고, 본 개시내용의 항원-결합 단백질과는 상이한 (화학적 또는 생화학적, 천연 유래 또는 비-암호화된) 임의의 분자를 지칭한다. 각종 이중 모이어티는, 중합체, 탄수화물, 지질, 핵산, 올리고뉴클레오타이드, DNA 또는 RNA,

아미노산, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 치료제(예컨대, 세포독성제, 사이토카인), 또는 진단제를 포함하지 만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

- [0169] 몇몇 실시형태에 있어서, 이중 모이어티는 중합체이다. 중합체는 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 중합체는 임 의의 분자량일 수 있다. 중합체는 몇몇 실시형태에 있어서 약 2 kDa 내지 약 100 kDa의 평균 분자량을 갖는다 (용어 "약"은, 수용성 중합체의 제조 시에, 몇몇 분자는 기재된 분자량보다 많거나 약간 적은 중량일 것임을 나 타낸다). 중합체의 평균 분자량은 몇몇 양상에서 약 5 kDa 내지 약 50 kDa, 약 12 kDa 내지 약 40 kDa 또는 약 20 kDa 내지 약 35 kDa이다.
- [0170] 몇몇 실시형태에 있어서, 중합체는 단일 반응기, 예컨대, 아실화용의 활성 에스터 또는 알킬화용의 알데하이드 를 갖도록 변형되어, 중합도가 제어될 수 있게 한다. 중합체는, 몇몇 실시형태에 있어서, 수용성이므로 중합체 가 부착된 단백질은 생리적 환경과 같은 수용 환경(aqueous environment)에서 침전되지 않는다. 몇몇 실시형태 에 있어서, 예를 들어, 조성물이 치료 용도에 사용될 경우, 중합체는 약제학적으로 허용 가능하다. 또한, 몇몇 양상에 있어서, 중합체는 중합체의 혼합물, 예컨대, 공-중합체, 블록 공-중합체이다.
- [0171] 몇몇 실시형태에 있어서, 중합체는, 폴리아마이드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 및 이들의 유도체, 예컨대, 폴 리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 아크릴산 및 메타크릴산 에스터의 중합체, 예컨대, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(아이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(아이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(아이소프로필 아크릴레이트), 폴리(아이소부틸 아 크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리비닐 중합체, 예컨대, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에터, 폴 리비닐 에스터, 폴리비닐 할라이드, 폴리(비닐 아세테이트), 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리글리콜라이드, 폴리실록 산, 폴리우레탄 및 이의 공-중합체, 셀룰로스, 예컨대, 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에 터, 셀룰로스 에스터, 나이트로 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드 록시-프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시부틸 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카복실에틸 셀룰로스, 셀룰로스 트리아세 테이트, 및 셀룰로스 설페이트 나트륨염, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 예컨대, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸 렌 옥사이드), 및 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 및 폴리스타이렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0172] 본 명세서에서 사용하기 위한 특히 바람직한 수용성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다. 본 명세서에서 이용 되는 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜은, 모노-(C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜과 같이, 기타 단백질을 유도체화하는데 사용될 수 있는 PEG의 형태 중 임의의 것을 포괄하는 것을 의미한다. PEG는 넓은 범위 의 분자량으로 입수 가능하고 물 및 대부분의 유기 용매에 가용성인 선형 또는 분지형 중성 폴리에터이다.
- [0173] 몇몇 실시형태에 있어서, 이중 모이어티는 탄수화물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 탄수화물은 단당류(예컨대, 글루코스, 갈락토스, 프럭토스), 이당류(예컨대, 수크로스, 락토스, 말토스), 올리고당(예컨대, 라피노스, 스타 키오스), 다당류(전분, 아밀로스, 아밀로펙틴, 셀룰로스, 키틴, 칼로스, 라미나린, 자일란, 만난, 푸코이단, 갈 락토만난이다).
- [0174] 몇몇 실시형태에 있어서, 이중 모이어티는 지질이다. 지질은, 몇몇 실시형태에 있어서, 지방산, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 류코트라이엔, 트롬복산, N-아실 에탄올아민, 글리세로지질(예컨대, 모노-, 다이-, 트라이-치환된 글리세롤), 글리세로인지질(예컨대, 포스파티딜콜린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜에 탄올아민, 포스파티딜세린), 스펅고지질(예컨대, 스펅고신, 세라마이드), 스테롤 지질(예컨대, 스테로이드, 콜 레스테롤), 프레놀 지질, 사카로지질, 또는 폴리케타이드, 오일, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민, 모 노글리세라이드, 디글리세라이드, 트라이글리세라이드, 인지질이다.
- [0175] 몇몇 실시형태에 있어서, 이중 모이어티는 치료제이다. 치료제는 당업계에 공지된 것들 중 임의의 것일 수 있다. 본 명세서에서 상정되는 치료제의 예는, 천연 효소, 천연 공급원으로부터 유래된 단백질, 재조합 단백질, 천연 펩타이드, 합성 펩타이드, 환식 펩타이드, 항체, 수용체 작용제, 세포독성제, 면역글로불린, 베타-아드레 날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제, 관상동맥 혈관확장제, 심장 글리코사이드, 항부정맥제, 심장 교감신경계 (cardiac sympathomemetics), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 이노제, 근수축제, 콜레스테롤 및 트라이글리 세라이드 감소제, 담즙산 봉쇄제, 피브레이트s, 3-하이드록시-3-메틸글루테릴(HMG)-CoA 리덕타제 저해제, 니아 신 유도제, 항아드레날린제, 알파-아드레날린성 차단제, 중추 작용성 항아드레날린제, 혈관확장제, 칼륨-결핍 작용제, 티아자이드 및 관련 제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 말초 혈관확장제, 항남성호르몬, 에스트로겐, 항생제, 레티노이드, 인슐린 및 유사체, 알파-글루코시다제 저해제, 바이구아나이드, 메글리티나이드, 설포닐유

레아, 티아졸리딘다이온, 안드로겐, 프로게스토젠, 글 대사 조절제, 뇌하수체 전엽 호르몬, 시상하부 호르몬, 뇌하수체 후엽 호르몬, 성선자극호르몬, 성선자극호르몬-방출 호르몬 길항제, 배란 자극제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 항갑상선제, 갑상선 호르몬, 부피 형성제, 완하제, 항연동제, 식물상 조절제(flora modifier), 장내 흡착제, 장내 항-감염제, 식욕부진완화제, 악액질억제제(anticachexic), 항대식제(antibulimics), 식욕 억제제, 비만치료제, 제산제, 상부 위장관 제제, 항콜린제, 아미노살리실산 유도체, 생물학적 반응 조절제, 코르티코스테로이드, 진경제, 5-HT₄ 부분 작용제, 항히스타민제, 칸나비노이드, 도파민 길항제, 세로토닌 길항제, 세포보호제, 히스타민 H₂-수용체 길항제, 점막 보호제, 양성자 펌프 저해제, H. 유문 박멸 요법, 적혈구 형성 자극제, 조혈제, 빈혈제, 헤파린, 항섬유소용해제, 지혈제, 혈액 응고 인자, 아데노신 다이포스페이트 저해제, 당단백질 수용체 저해제, 피브리노겐-혈소판 결합 저해제, 트롬복산-A₂ 저해제, 플라스미노겐 활성화제, 항혈전제, 글루코코르티코이드, 미네랄코르티코이드, 코르티코스테로이드, 선택적 면역억제제, 항진균제, 예방적 요법에 연루된 약물, AIDS-관련 감염, 사이토메갈로바이러스, 비-뉴클레오사이드 역전사효소 저해제, 뉴클레오사이드 유사체 역전사효소 저해제, 프로테아제 저해제, 빈혈증, 카스피 옥종, 아미노글리코사이드, 카바페넴, 세팔로스포린, 글리코펩타이드, 린코사마이드, 마크롤라이드, 옥사졸리디논, 페니실린, 스트렙토그라민, 설폰아마이드, 트리메토프림 및 유도체, 테트라사이클린, 구충제, 아메비시(amebicides), 바이구아나이드, 신코나 알칼로이드, 엽산 길항제, 퀴놀린 유도체, 주폐포자충 요법, 하이드라자이드, 이미다졸, 트리아졸, 나이트로이미다졸, 환식 아민, 뉴라미니다제 저해제, 뉴클레오사이드, 포스페이트 결합제, 콜레스테라제 저해제, 보조요법 (adjunctive therapy), 바비투레이트 및 유도체, 벤조다이아제핀, 감마 아미노부티르산 유도체, 히단토인 유도체, 이미노스틸벤 유도체, 숙신이미드 유도체, 항경련제, 맥각 알칼로이드, 편두통치료제, 생물학적 반응 조절제, 카바산 에스터, 삼환식 유도체, 탈분극제, 비탈분극제, 신경근 마비성 작용제, CNS 자극제, 도파민성 시약, 모노아민 옥시다제 저해제, COMT 저해제, 알킬 설포네이트, 에틸렌이민, 이미다조테트라진, 질소 머스타드 유사체, 나이트로소유레아, 백금-함유 화합물, 항대사제, 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체, 유레아 유도체, 안트라사이클린, 악티노마이신디, 캄프토테신 유도체, 에피포도필로톡신, 탁산, 빈카 알칼로이드 및 유사체, 항남성호르몬, 항에스트로겐, 비스테로이드성 아로마타제 저해제, 단백질 키나제 저해제 항신생물제, 아자스피로데칸다이온 유도체, 항불안제, 자극제, 모노아민 재흡수 저해제, 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 항우울제, 벤즈아이스옥사졸 유도체, 부티로페논 유도체, 다이벤조다이아제핀 유도체, 다이벤조티아제핀 유도체, 다이페닐부틸피페리딘 유도체, 페노티아진, 티에노벤조다이아제핀 유도체, 티옥산텐 유도체, 알레르겐 추출물, 비스테로이드성 제제, 류코트라이엔 수용체 길항제, 잔틴, 엔도텔린 수용체 길항제, 프로스타글란딘, 폐 계면활성제, 점액분해제, 세포분열저지제, 통풍치료제, 잔틴 옥시다제 저해제, 포스포다이에스터라제 저해제, 메테아민염, 나이트로퓨란 유도체, 퀴놀론, 평활근 이완제, 부교감 신경 흥분제, 할로젠화 하이드로카본, 아미노 벤조산의 에스터, 아마이드(예컨대 리도카인, 아티카인 염산염, 부피바카인 염산염), 해열제, 최면제 및 진정제, 사이클로피롤론, 피라졸로피리미딘, 비스테로이드성 항-염증성 약물, 오피오이드, 파라-아미노페놀 유도체, 알코올 탈수소효소 저해제, 헤파린 길항제, 흡착제, 구토제, 오피오이드 길항제, 콜레스테라제 반응제, 니코틴 대체 요법, 비타민 A 유사체 및 길항제, 비타민 B 유사체 및 길항제, 비타민 C 유사체 및 길항제, 비타민 D 유사체 및 길항제, 비타민 E 유사체 및 길항제, 비타민 K 유사체 및 길항제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0176] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 중앙 전이를 저해함에 있어서 유효한 1종 이상의 사이토카인 및 성장 인자에 접합될 수 있고, 여기서 사이토카인 또는 성장 인자는 적어도 하나의 세포 집단에 대해서 항증식 효과를 갖는 것으로 제시되었다. 이러한 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 기타 조혈 인자는 M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF α, TNF1, TNF2, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 트롬보포이에틴, 줄기세포 인자 및 에리트로포이에틴을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 사용하기 위한 추가의 성장 인자는 안지오텐신, 골 형성 단백질-1, 골 형성 단백질-2, 골 형성 단백질-3, 골 형성 단백질-4, 골 형성 단백질-5, 골 형성 단백질-6, 골 형성 단백질-7, 골 형성 단백질-8, 골 형성 단백질-9, 골 형성 단백질-10, 골 형성 단백질-11, 골 형성 단백질-12, 골 형성 단백질-13, 골 형성 단백질-14, 골 형성 단백질-15, 골 형성 단백질 수용체 IA, 골 형성 단백질 수용체 IB, 뇌 유래 신경영양 인자, 섬모체 호중구 인자, 섬모체 호중구 인자 수용체 α, 사이토카인-유도 호중구 화학주성 인자 1, 사이토카인-유도 호중구, 화학주성 인자 2 α, 사이토카인-유도 호중구 화학주성 인자 2 β, β 내피 세포 성장 인자, 엔도텔린 1, 상피-유래 호중구 유인물, 신경교 세포주-유래 호중성 인자 수용체 α 1, 신경교 세포주-유래 호중성 인자 수용체 α 2, 성장 관련 단백질, 성장 관련 단백질 α, 성장 관련 단백질 β, 성장 관련 단백질 γ, 헤파린 결합 상피 성장 인자, 간세포 성장 인자, 간세포 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 I, 인슐린-유사 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 II, 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질, 각질세포성장 인자, 백혈병 저해 인자, 백혈병 저해 인자 수용체 α, 신경 성장 인자 신경 성

장 인자 수용체, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 프레-B 세포 성장 자극 인자, 줄기세포 인자, 줄기세포 인자 수용체, 형질전환 성장 인자 α , 형질전환 성장 인자 β , 형질전환 성장 인자 $\beta 1$, 형질전환 성장 인자 $\beta 1.2$, 형질전환 성장 인자 $\beta 2$, 형질전환 성장 인자 $\beta 3$, 형질전환 성장 인자 $\beta 5$, 잠재적 형질전환 성장 인자 $\beta 1$, 형질전환 성장 인자 β 결합 단백질 I, 형질전환 성장 인자 β 결합 단백질 II, 형질전환 성장 인자 β 결합 단백질 III, 중앙 피사 인자 수용체 유형 I, 중앙 피사 인자 수용체 유형 II, 유로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제 수용체, 및 키메라 단백질 및 이의 생물학적 또는 면역학적 활성 단편을 포함한다.

[0177] 몇몇 실시형태에 있어서, 접합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항원-결합 단백질 및 세포독성제를 포함한다. 세포독성제는 세포에 독성인 임의의 분자(화학적 또는 생화학적)이다. 몇몇 양상에 있어서, 세포독성제가 본 개시내용의 항원-결합 단백질에 접합된 경우, 얻어진 결과는 상승작용적이다. 즉, 항원-결합 단백질과 세포독성제의 병용 요법의 유효성이 상승작용적이고, 즉, 유효성은 각각의 개별적인 부가 효과로부터 예상되는 유효성보다 크다. 따라서, 세포독성제의 투약량은 저감될 수 있고, 따라서 독성 문제 및 기타 부작용의 위험은 부수적으로 저감된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 세포독성제는 화학요법제이다. 화학요법제는 당업계에 공지되어 있고, 미국 특허 제6,630,124호에 기재된 바와 같이, 백금 배위 화합물, 국소이성질화효소 저해제, 항생제, 세포분열억제성 알칼로이드 및 다이플루오로뉴클레오사이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0178] 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법제는 백금 배위 화합물이다. 용어 "백금 배위 화합물(platinum coordination compound)"은 이온 형태로 백금을 제공하는 임의의 중앙 세포 성장 억제 백금 배위 화합물(any tumor cell growth inhibiting platinum coordination compound)을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 시스플라틴은 본 개시내용의 조성물 및 방법에 이용되는 백금 배위 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법제는 국소이성질화효소 저해제(topoisomerase inhibitor)이다. 몇몇 양상에 있어서, 국소이성질화효소 저해제는 캄프토테신 또는 캄프토테신 유사체이다. 본 개시내용의 또 다른 실시형태에 있어서, 화학요법제는 항생제 화합물이다. 적합한 항생제는 독소루비신, 미토마이신, 블레오마이신, 다우노루비신 및 스트렙토조신을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학요법제는 세포분열억제성 알칼로이드(antimitotic alkaloid)이다. 일반적으로, 세포분열억제성 알칼로이드는 칸타란투스 로세우스(*Cantharanthus roseus*)로부터 추출될 수 있고, 항암 화학요법제로서 효능이 있는 것으로 제시되었다. 본 개시내용의 다른 실시형태에 있어서, 화학요법제는 다이플루오로뉴클레오사이드이다. 2'-테옥시-2',2'-다이플루오로뉴클레오사이드는 항바이러스성 활성도를 갖는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 이러한 화합물은, 미국 특허 제4,526,988호 및 제4,808,614호에 개시되고 교시되어 있다. 유럽 특허 출원 공개 제184,365호는, 이들 동일한 다이플루오로뉴클레오사이드가 중앙세포봉괴성 활성도를 갖는 것을 개시하고 있다.

[0179] 본 개시내용은 또한 폴리펩타이드에 결합된 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함하는 접합체를 제공하므로, 해당 접합체는 융합 단백질이다. 따라서, 본 개시내용은 폴리펩타이드에 결합된 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 각종 실시형태에 있어서, 폴리펩타이드는 진단 표지, 예컨대, 형광 단백질, 예컨대, 녹색 형광 단백질, 또는 기타 태그, 예컨대, Myc 태그이다. 각종 양상에 있어서, 폴리펩타이드는 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 위에서 열거된 기타 조절 인자 중 하나이다.

[0180] 링커

[0181] 몇몇 실시형태에 있어서, 접합체는 이중 모이어티에 직접 연결된다. 대안적인 실시형태에 있어서, 접합체는 본 개시내용의 화합물을 이중 모이어티에 접합하는 링커를 포함한다. 몇몇 양상에 있어서, 링커는 1 내지 약 60, 또는 1 내지 30개 원자 또는 그 이상, 2 내지 5개 원자, 2 내지 10개 원자, 5 내지 10개 원자, 또는 10 내지 20개 원자 길이를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 사슬 원자는 모두 탄소 원자이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 링커의 골격 내 사슬 원자는 C, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 사슬 원자 및 링커는 더욱 가용성 접합체를 제공하기 위하여 이들의 예상된 용해도(친수성)에 따라서 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 링커는 표적 조직 또는 장기 또는 세포에서 발견된 효소 또는 기타 촉매 또는 가수분해 조건에 의해 절단되는 작용기를 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 링커의 길이는 입체 장애를 위한 가능성을 저감시키기에 충분히 길다. 몇몇 실시형태에 있어서, 링커는 아미노산 또는 펩티딜 링커이다. 이러한 펩티딜 링커는 임의의 길이일 수 있다. 각종 링커는 약 1 내지 50개 아미노산 길이, 5 내지 50, 3 내지 5, 5 내지 10, 5 내지 15 또는 10 내지 30개 아미노산 길이이다.

[0182] 조성물, 약제학적 조성물 및 제형

[0183] 본 명세서에 개시된 바와 같은 항원-결합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 접합체를 포함하는 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 조성물은 몇몇 양상에서 분리된 및/또는 정제된 형태로 항원-결합 단백질을 포함한다. 몇

몇 양상에 있어서, 조성물은 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 단일 유형(예컨대, 구조)를 포함하거나, 또는 2종 이상의 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 조합물을 포함하며, 여기서 조합물은 상이한 유형(예컨대, 구조)의 2종 이상의 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0184] 몇몇 양상에 있어서, 조성물은, 예컨대, 항원-결합 단백질을 소정의 온도, 예컨대, 실온에서 안정화시키는 것, 유통 기간을 증가시키는 것, 분해, 예컨대, 산화 프로테아제 매개 분해를 저감시키는 것, 항원-결합 단백질의 반감기를 증가시키는 것 등을 통해서, 항원-결합 단백질의 화학-물리적 특성을 증대시키는 제제를 포함한다. 몇몇 양상에 있어서, 조성물은, 선택적으로 본 개시내용의 항원-결합 단백질과 조합하여 또는 항원-결합 단백질에 접합되어, 본 명세서에 개시된 제제 중 임의의 것을 이중 모이어티 또는 접합체 모이어티로서 포함한다.

[0185] 본 개시내용의 각종 양상에 있어서, 조성물은 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 개시된 바와 같은 항원-결합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 접합체(이하 "활성제"라 지칭됨)는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 활성제를 포함하는 약제학적 조성물에 배합된다. 이 점에 있어서, 본 개시내용은 또한 대상체, 예컨대, 포유동물에 투여하기 위하여 의도된 활성제를 포함하는 약제학적 조성물을 더 포함한다.

[0186] 몇몇 실시형태에 있어서, 활성제는 환자에게 투여하기에 적합한 순도 수준에서 약제학적 조성물에 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 활성제는 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 순도 수준, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 또는 부형제를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 약 0.001 내지 약 30.0 mg/ml의 농도에서 활성제를 함유한다.

[0187] 각종 양상에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 표준 약제학적 담체, 예컨대, 인산염 완충 식염수 용액, 물, 에멀션, 예컨대, 유/수(oil/water) 또는 수/유(water/oil) 에멀션, 및 각종 유형의 습윤제 중 어느 것인가를 포함한다. 이 용어는 또한 US 연방 정부의 관리기관에 의해 승인되거나 또는 인간을 포함하는 동물에서 사용하기 위하여 미국 약전에 나열된 제제 중 어느 것인가를 포괄한다.

[0188] 약제학적 조성물은, 예를 들어, 산성화제, 첨가제, 흡착제, 에어로졸 추진제, 공기 변위제(air displacement agents), 알칼리화제, 항케이킹제(anticaking agents), 항응고제, 향미생물 보존제, 항산화제, 소독제, 염기, 결합제, 완충제, 킬레이트제, 코팅제, 착색제, 건조제, 세제, 희석제, 살균제, 봉해제, 분산제, 해리 증강제, 염료, 에몰리언트(emollients), 유화제, 에멀션 안정제, 충전제, 필름 형성제, 향미 증강제, 착향제, 유통 증강제, 겔화제, 과립제, 보습제, 운활성제, 점막접착제, 연고 기재, 연고, 유성 비히클(oleaginous vehicles), 유기 염기, 파스티유 기재(pastille bases), 안료, 가소제, 연마제, 보존제, 금속이온 봉쇄제(sequestering agents), 피부 침투제, 가용화제, 용매, 안정화제, 좌제 기재(suppository bases), 표면 활성제, 계면활성제, 현탁제, 감미제, 치료제, 증점제, 긴장성 제제(tonicity agents), 독성제, 점도-증가제, 흡수제, 수-혼화성 공용매(water-miscible cosolvents), 연수제(water softener) 또는 습윤제를 비롯한 임의의 약제학적으로 허용 가능한 성분을 포함할 수 있다. 예컨대, 문헌[the Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000)(이것은 이의 전문이 참고로 본 명세서에 편입됨)] 참조. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)(이것은 이의 전문이 참고로 본 명세서에 편입됨)].

[0189] 각종 양상에 있어서, 약제학적 조성물은 이용되는 투약량 및 농도에서 수용자에게 비독성인 제형 제제를 포함한다. 특정 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 활성제 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 염; 폴리올; 계면활성제; 삼투압 밸런싱 제제; 긴장성 제제; 항-산화제; 항생제; 항진균제; 증량제; 동결건조보호제; 소포제; 킬레이트제; 보존제; 착색제; 진통제; 또는 추가의 약제학적 제제를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 약제학적 조성물은, 선택적으로, 약제학적으로 허용 가능한 염; 삼투압 밸런싱 제제(긴장성 제제); 항-산화제; 항생제; 항진균제; 증량제; 동결건조보호제; 소포제; 킬레이트제; 보존제; 착색제; 및 진통제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 1종 이상의 부형제 이외에, 1종 이상의 폴리올 및/또는 1종 이상의 계면활성제를 포함한다.

[0190] 소정의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은, 예를 들어, pH, 삼투압농도, 점도, 투명도, 색, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 조성물의 해리 또는 방출, 흡착 또는 침투율을 조절, 유지 또는 보존하기 위한 제형 재료를 함유할 수 있다. 이러한 실시형태에 있어서, 적합한 제형 재료는, 아미노산(예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 향미생물제; 항산화제(예컨대, 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 수소화나트륨-아황산염); 완충제(예컨대, 보레이트, 바이카보네이트, Tris-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 기타 유기산); 증량제(예컨대, 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제(예컨대, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제

(예컨대, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단량류; 이량류; 및 기타 탄수화물(예컨대, 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 착향제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염-형성 반대이온(예컨대, 나트륨); 보존제(예컨대, 염화벤잘코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 솔비산 또는 과산화수소); 용매(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올(예컨대, 만니톨 또는 솔비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대, 플루로닉, PEG, 솔비탄 에스터, 솔베이트, 예컨대, 솔베이트 20, 폴리솔베이트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 틸록사팔(tyloxapal)); 안정성 증강제(예컨대, 수크로스 또는 솔비톨); 등장성 증강제(예컨대, 알칼리 금속 할라이드, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 솔비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 애주번트(adjuvant)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 문헌[REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company] 참조.

[0191] 약제학적 조성물은 생리학적으로 거부 반응이 없는 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물의 pH는 예를 들어 약 4 또는 약 5 내지 약 8.0 또는 약 4.5 내지 약 7.5 또는 약 5.0 내지 약 7.5일 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물의 pH는 5.5 내지 7.5이다.

[0192] 본 개시내용은 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 각종 양상에 있어서, 해당 방법은 항원-결합 단백질, 접합체, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 이들의 조합물을, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 배합하는 단계를 포함한다.

[0193] 투여 경로

[0194] 본 개시내용에 관하여, 활성제, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은, 임의의 적합한 투여 경로를 통해서 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 활성제는 비경구, 코, 경구, 폐, 국소, 질, 또는 직장 투여를 통해서 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 경로에 대한 이하의 논의는 각종 실시형태를 예시하기 위한 단지 제공될 뿐, 어떠한 방식으로든 범위를 제한함으로써 해석되어서는 안 된다.

[0195] 비경구 투여에 적합한 제형은, 제형이 의도된 수용자의 혈액에 등장성을 부여하게 하는 항-산화제, 완충제, 정균제, 및 용질을 함유할 수 있는 수용성 및 비수용성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보존제를 포함할 수 있는 수용성 및 비수용성 멸균 현탁제를 포함한다. 용어 "비경구"는 소화관을 통해서가 아니라, 피하, 근육내, 척수내 또는 정맥내와 같은 기타 몇몇 경로에 의한 것을 의미한다. 본 개시내용의 활성제는, 약제학적 담체, 예컨대, 멸균 액체 또는 이러한 액체들의 혼합물, 예컨대, 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련된 당 용액, 알코올, 예컨대, 에탄올 또는 헥사데실 알코올, 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 다이메틸설폭사이드, 글리세롤, 케탈, 예컨대, 2,2-다이메틸-1,3-다이옥솔란-4-메탄올, 에터, 폴리(에틸렌글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스터 또는 글리세라이드, 또는 아세틸화 지방산 글리세라이드 중에 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제, 예컨대, 비누 또는 세제, 현탁제, 예컨대, 펙틴, 카보머, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 카복시메틸셀룰로스, 또는 유화제 및 기타 약제학적 애주번트(adjuvant)의 첨가와 함께 또는 이것 없이 약리학적으로 허용 가능한 희석제와 투여될 수 있다.

[0196] 비경구 제형에 사용될 수 있는 오일은 석유, 동물, 식물성, 또는 합성 오일을 포함한다. 오일의 구체예는 땅콩, 대두, 참깨, 면실, 옥수수, 올리브, 바셀린 및 미네랄을 포함한다. 비경구 제형에 사용하기 위한 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산, 및 아이소스테아르산을 포함한다. 에틸 올레이트 및 아이소프로필 미리스테이트는 적합한 지방산 에스터의 예이다.

[0197] 비경구 제형에 사용하기 위한 적합한 비누는 지방 알칼리 금속, 암모늄 및 트라이에탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 (a) 양이온성 세제, 예를 들어, 다이메틸 다이알킬 암모늄 할라이드 및 알킬 피리디늄 할라이드, (b) 음이온성 세제, 예를 들어, 알킬, 아릴, 및 올레핀 설포네이트, 알킬, 올레핀, 에터, 및 모노글리세라이드 설포네이트, 및 설포석시네이트, (c) 비이온성 세제, 예를 들어, 지방 아민 옥사이드, 지방산 알칸올아마이드, 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 공중합체, (d) 양쪽성 세제, 예를 들어, 알킬-β-아미노프로피오네이트 및 2-알킬-이미다졸린 4차 암모늄염, 및 (e) 이들의 혼합물을 포함한다.

[0198] 몇몇 실시형태에 있어서 비경구 제형은 몇몇 실시형태에 있어서 용액 중 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 본 개시내용의 활성제를 함유한다. 보존제 및 완충제가 사용될 수 있다. 주사 부위에서 자극(irritation)을 최소화

또는 제거하기 위하여, 이러한 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수성-친지성 밸런스(HLB)를 갖는 1종 이상의 비이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제형에서 계면활성제의 양은 전형적으로 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 범위일 수 있다. 적합한 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜 솔비탄 지방산 에스터, 예컨대, 솔비탄 모노올레이트 및 프로필렌 옥사이드를 프로필렌 글리콜로 축합하여 형성된 에틸렌 옥사이드의 소수성 염기로의 고분자량 부가물을 포함한다. 비경구 제형은 몇몇 양상에서 단일-용량 또는 다회-용량 밀봉된 용기, 예컨대, 앰플 및 바이알에 제공되고, 사용 직전에 주사용의 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조)된 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 몇몇 양상에서 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 파립 및 정제로부터 제조된다.

[0199] 주사형 제형은 본 개시내용에 따른다. 주사형 조성물을 위한 유효한 약제학적 담체에 대한 요건은 당업자에게 잘 알려져 있다(예컨대, 문헌[*Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), 및 *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986)] 참조).

[0200] 투약량

[0201] 본 개시내용의 활성제는, 종양 성장을 저해하는 방법뿐만 아니라, 본 명세서에 더욱 기재된 바와 같은, 암을 치료 또는 예방하는 방법을 비롯한 기타 방법에서 유용한 것으로 여겨진다. 본 개시내용의 목적을 위하여, 투여된 활성제의 양 또는 용량은 합리적인 시간 프레임에 걸쳐서 대상체 또는 동물에서 치료적 또는 예방적 반응을 시행하는데 충분해야만 한다. 예를 들어, 본 개시내용의 활성제의 용량은 투여 시간으로부터 약 1 내지 4분, 1 내지 4시간 또는 1 내지 4주 또는 그 이상, 예컨대, 5 내지 20주 또는 그 이상의 기간에 본 명세서에 기재된 바와 같은 암을 치료하는데 충분해야 한다. 소정의 실시형태에 있어서, 시간 기간은 더욱 더 길어질 수 있다. 용량은 특정 활성제의 효능 및 동물(예컨대, 인간)의 상태뿐만 아니라, 치료될 동물(예컨대, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0202] 투여된 용량을 결정하기 위한 많은 방법이 당업계에 공지되어 있다. 본 명세서에서의 목적을 위하여, 암이 포유동물의 세트(각 세트는 상이한 용량의 활성제가 부여됨) 중에서 포유동물에 본 개시내용의 주어진 용량의 활성제의 투여 시 암이 치료되는 정도를 비교하는 검정법이 포유동물에 투여될 시작 용량을 결정하는데 사용될 수 있었다. 암이 소정의 용량의 투여 시 치료되는 정도는, 예를 들어, 마우스 이종이식 모델에서 활성제로 달성된 종양 퇴행의 정도에 의해 나타낼 수 있다. 종양 퇴행을 검정하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 본 명세서에서 **실시예**에 설명되어 있다.

[0203] 본 개시내용의 활성제의 용량은 또한 본 개시내용의 특정 활성제의 투여를 수반할 수도 있는 임의의 부작용의 존재, 특성 및 정도에 의해 결정될 것이다. 전형적으로, 담당 의사는, 연령, 체중, 일반적 건강, 식이, 성별, 투여될 본 개시내용의 활성제, 투여 경로 및 치료 중인 병태의 중증도와 같은 각종 인자를 고려해서, 각 개별 환자를 치료하는 본 개시내용의 활성제의 투약량을 결정할 것이다. 예로써 그리고 본 개시내용을 제한하도록 의도하지 않고, 본 개시내용의 활성제의 용량은 약 0.0001 내지 약 1 g/kg 치료중인 대상체의 체중/일, 약 0.0001 내지 약 0.001 g/kg 체중/일, 또는 약 0.01 mg 내지 약 1 g/kg 체중/일일 수 있다.

[0204] 제어된 방출 제형

[0205] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 활성제는 데포 형태(depot form)로 변형될 수 있으므로, 본 개시내용의 활성제가 투여되는 신체 내로 방출되는 방식은 신체 내 위치 및 시간에 대해 제어되게 한다(예를 들어, 미국 특허 제4,450,150호 참조). 본 개시내용의 활성제의 데포 형태는, 예를 들어, 활성제 및 다공성 또는 비다공성 재료, 예컨대, 중합체를 포함하는 이식 가능한 조성물일 수 있고, 여기서 활성제는 재료에 의해 캡슐화되거나, 또는 재료를 통한 및/또는 비다공성 재료의 분해에 의해서 확산된다. 이어서, 데포는 대상체의 신체 내 목적하는 위치에 이식되고, 활성제가 미리 결정된 속도에서 이식물로부터 방출된다.

[0206] 소정의 양상에서 활성제를 포함하는 약제학적 조성물은 생체내 방출 프로파일의 임의의 유형을 갖도록 변형된다. 몇몇 양상에 있어서, 약제학적 조성물은 즉각 방출, 제어된 방출, 지속된 방출, 연장된 방출, 지연 방출 또는 이상(bi-phasic) 방출 제형이다. 제어된 방출을 위하여 펩타이드를 제형화하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Qian et al., *J Pharm* 374: 46-52 (2009)] 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2008/130158, WO2004/033036; WO2000/032218; 및 WO 1999/040942 참조.

[0207] 본 발명의 조성물은, 예를 들어, 마이셀 또는 리포솜, 또는 몇몇 다른 캡슐화된 형태를 더 포함할 수 있거나, 또는 연장된 저장 및/또는 전달 효과를 제공하도록 연장된 방출 형태로 투여될 수 있다.

- [0208] 용도
- [0209] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 종양 성장을 저해하는데 유용하다. 특정 이론에 얽매이는 일 없이 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질의 억제 작용은 이러한 엔티타가 암을 치료하는 방법에서 유용하게 할 수 있다.
- [0210] 따라서, 본 명세서에서는 대상체에서 종양 성장을 저해하는 방법 및 대상체에서 종양 크기를 저감시키는 방법이 제공된다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 대상체에서 종양 성장을 저해하거나 또는 종양 크기를 저감시키는데 유효한 양으로 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 난소 종양, 흑색종 종양, 방광 종양 또는 자궁내막 종양의 성장이 저해된다. 각종 양상에 있어서, 난소 종양, 흑색종 종양, 방광 종양, 또는 자궁내막 종양의 크기는 저감된다.
- [0211] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "저해하다" 또는 "저감시키다" 및 이로부터 유래되는 단어는 100% 또는 완전한 저해 또는 저감이 아닐 수도 있다. 오히려, 당업자가 잠재적인 유익 또는 치료 효과를 갖는 것으로 인지되는 다양한 정도의 저해 또는 저감이 있다. 이 점에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 종양 성장을 저해시킬 수 있거나 또는 종양 크기를 임의의 양 또는 수준으로 저감시킬 수 있다. 각종 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 저해는 적어도 또는 약 10% 저해(예컨대, 적어도 또는 약 20% 저해, 적어도 또는 약 30% 저해, 적어도 또는 약 40% 저해, 적어도 또는 약 50% 저해, 적어도 또는 약 60% 저해, 적어도 또는 약 70% 저해, 적어도 또는 약 80% 저해, 적어도 또는 약 90% 저해, 적어도 또는 약 95% 저해, 적어도 또는 약 98% 저해)이다. 각종 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 저감은 적어도 또는 약 10% 저감(예컨대, 적어도 또는 약 20% 저감, 적어도 또는 약 30% 저감, 적어도 또는 약 40% 저감, 적어도 또는 약 50% 저감, 적어도 또는 약 60% 저감, 적어도 또는 약 70% 저감, 적어도 또는 약 80% 저감, 적어도 또는 약 90% 저감, 적어도 또는 약 95% 저감, 적어도 또는 약 98% 저감)이다.
- [0212] 부가적으로 본 명세서에서는 암, 예컨대, CLDN6-발현 암을 가진 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에서 암을 치료하는데 유효한 양으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0213] 본 명세서에서의 목적을 위하여, 본 명세서에 개시된 방법의 암은 임의의 암, 예컨대, 림프계 또는 혈류를 통해서 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있는 비정상 및 비제어된 세포 분화에 의해 초래된 임의의 악성 성장 또는 종양일 수 있다. 몇몇 양상에서의 암은 급성 림프구암, 급성 골수성 백혈병, 치조 횡문근육종(alveolar rhabdomyosarcoma), 골암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문 도관 또는 항문직장의 암, 안구암, 간내 담관암, 관절, 목, 쓸개 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강암, 음문암, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 암, 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장 유암 종양(gastrointestinal carcinoid tumor), 호지킨 림프종, 하인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두암, 비-호지킨 림프종, 난소암, 췌장암, 복막, 장막 및 장간막암, 인두암, 전립선암, 직장암, 신장암(예컨대, 신장 세포암종(RCC)), 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 요관암, 및 비노 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 특정 양상에 있어서, 암은 두경부, 난소, 자궁경부, 방광 및 식도 암, 췌장, 위장암, 위, 유방, 자궁내막 및 결장직장암, 간세포암종, 교모세포종, 방광, 폐암, 예컨대, 비소세포 폐암(NSCLC), 기관지폐포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 각종 양상에 있어서, 암은 난소암, 흑색종, 방광암, 폐암, 간암, 자궁내막 암이다. 각종 양상에 있어서, 암은 중간 내지 높은 발현의 CLDN6을 특징으로 하는 임의의 암이다. 예컨대, 도 1 내지 3 참조. 각종 양상에 있어서, 암은 급성 골수성 백혈병, 거대 B-세포 림프종, 위암, 전립선암, 흑색종, 결장암, 직장암, 방광암, 자궁경부암, 간암, 유방암, 신장 투명 세포암종, 두경부암, 육종, 신장 험색소성 암, 저등급 신경교종, 부신피질 암, 교모세포종, 신장 유두상 세포암종, 폐 편평 세포암종, 갑상선암, 폐 선암종, 췌장암, 자궁내막암, 자궁암육종, 또는 난소암이다. 각종 양상에 있어서, 암은 난소암, 자궁내막암, 자궁암, 폐암, 위암, 유방암 두경부 편평 세포암종(HNSCC)암, 자궁경부암 및 방광으로부터 선택된다.
- [0214] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "치료하다"뿐만 아니라, 이와 관련된 단어는, 반드시 100% 또는 완전한 치료를 암시하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적인 유익 또는 치료 효과를 가진 것으로 인식하는 다양한 치료의 정도가 있다. 이 점에 있어서, 본 개시내용의 암을 치료하는 방법은 임의의 양 또는 임의의 수준의 치료를 제공할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 치료는 치료 중인 암의 하나 이상의 병태 또는 증상 또는 징후의 치료를 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 방법에 의해 제공된 치료는 암의 진행을 늦추는 것을 포괄할 수 있다. 예를 들어, 방법은 암에 대한 T 세포 활성화도 또는 면역 반응을 증대시키는, 종양 또는 암 성장을 저감시키는, 종양 세포의 전이를 저감시키는, 종양 또는 암 세포의 세포사를 증가시키는 등에 의해 암을 치료할 수 있다. 각종 양상에 있어서, 방법은 적어도 1일, 2일, 4일, 6일, 8일, 10일, 15일, 30일, 2개

월, 3개월, 4개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 또는 그 이상만큼 암의 개시 또는 재발을 지연시키는 것에 의해서 치료한다. 각종 양상에 있어서, 방법은 대상체의 생존을 증가시키는 방법에 의해서 치료한다.

[0215] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 또한 샘플에서 CLDN6을 검출하거나 또는 CLDN6-양성 암을 진단하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 샘플에서 클라우딘6(CLDN6)을 검출하는 방법을 제공한다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 샘플을 본 명세서에 기재된 바와 같은, 항원-결합 단백질, 접합체, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 및 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 접합체 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체를 검정하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 또한 대상체에서 클라우딘6(CLDN6)-양성 암을 진단하는 방법을 제공한다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 대상체로부터 얻어진 세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 샘플을 본 명세서에 기재된 바와 같은, 항원-결합 단백질, 접합체, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계 및 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 접합체 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체를 검정하는 단계를 포함한다.

[0216] *대상체*

[0217] 본 개시내용의 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는, 설치류(Rodentia) 목의 포유동물, 예컨대, 마우스 및 햄스터, 및 중치류(Logomorpha) 목의 포유동물, 예컨대, 토끼, 식육(Carnivora) 목의 포유동물, 예컨대, 고양이과(Feline)(고양이) 및 개과(Canine)(개), 포아티오닥틸라(Artiodactyla) 목 유래의 포유동물, 예컨대, 소과(Bovine)(소) 및 돼지과(Swine)(돼지) 또는 퍼소닥틸라(Perssodactyla) 목 유래의 포유동물, 예컨대, 말과(Equine)(말)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 포유동물이다. 몇몇 양상에 있어서, 포유동물은 영장류(Primate), 세보이드(Ceboid) 또는 시모이드(Simoid)(몽키) 목 또는 안트로포이드(Anthropoid) 목(인간 및 유인원)이다. 몇몇 양상에 있어서, 포유동물은 인간이다.

[0218] *키트*

[0219] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 키트 내에 제공된다. 각종 양상에 있어서, 키트는 단위 용량으로서 항원-결합 단백질(들)을 포함한다. 본 명세서에서의 목적을 위하여 "단위 용량"은 적합한 담체에 분산된 별개의 양을 지칭한다. 각종 양상에 있어서, 단위 용량은 목적하는 효과, 예컨대, 종양 성장의 저해, 종양 크기의 저감, 암의 치료를 대상체에게 제공하는데 충분한 양이다. 따라서, 본 명세서에서는 선택적으로 단위 용량으로 제공된 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함하는 키트가 제공된다. 각종 양상에 있어서, 키트는 수개의 단위 용량, 예컨대, 단위 용량의 주 또는 월 공급을 포함하며, 선택적으로, 이들의 각각은 개별적으로 포장되거나 또는 다르게는 다른 단위 용량과는 분리된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트/단위 용량의 성분은 환자에게 투여하기 위한 설명서와 함께 포장된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 환자에게 투여하기 위한 1개 이상의 디바이스, 예컨대, 바늘 및 주사기 등을 포함한다. 몇몇 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 항원-결합 단백질을 포함하는 접합체, 또는 항원-결합 단백질을 포함하는 다량체 또는 이량체는 즉시 사용 가능한 형태, 예컨대, 주사기, 정맥주사 백 등으로 사전 포장된다. 몇몇 양상에 있어서, 키트는 본 명세서에 기재된 것들 중 임의의 것을 비롯하여, 기타 치료제 또는 진단제 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체(예컨대, 용매, 완충제, 희석제 등)를 더 포함한다. 특정 양상에 있어서, 키트는 화학 요법 또는 방사선 요법에 사용되는 제제, 예컨대, 치료제와 함께 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0220] *각종 실시형태*

[0221] 본 개시내용의 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 인간 클라우딘6(CLDN6) 단백질(서열번호 200)에 결합하되, (a) 항원-결합 단백질은 CLDN6의 세포외 도메인(ECD)의 세포외 루프 2(EL2)에 결합하지만 ECD의 CLDN6의 세포외 루프 1(EL1)에 결합하지 않거나; 또는 (b) 클라우딘3(CLDN3), 클라우딘4(CLDN4) 및 클라우딘9(CLDN9) 중 어느 하나에 결합하지 않고 약 1200nM 미만으로 OVCA429 세포에 의해 내인성으로 발현되는 CLDN6에 참조 항체의 결합을 저해하거나; 또는 (c) 이들의 조합을 포함한다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 WTAHAI IRDFYNPLVAEAQKREL의 아미노산 서열(서열번호 2) 내의 에피토프에 결합하거나, 또는 CLDN 6의 TAHAI IRDFYNPL(서열번호 3) 또는 LVAEAQKREL(서열번호 4)의 아미노산 서열에 결합한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 클라우딘3(CLDN3), 클라우딘4(CLDN4) 및 클라우딘9(CLDN9) 중 임의의 하나 이상에 결합되지 않는다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 CLDN3에 결합하지 않는다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 CLDN6, CLDN4 및 CLDN9에 결합하지만 CLDN3에 결합하지 않는다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN4에 결합하지만 CLDN3 또는 CLDN9에 결합하지 않는다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 CLDN6 및 CLDN9에 결합하지만 CLDN3 또는 CLDN4에 결합하지 않는다.

[0222] 각종 경우에, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 약 1200nM 미만으로 OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현되는

CLDN6에 참조 항체의 결합을 저해하고, 참조 항체는 서열번호 181의 경쇄 가변 서열 및 서열번호 182의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 185의 경쇄 가변 서열 및 서열번호 186의 중쇄 가변 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 약 1000nM 미만 또는 750nM 미만(예컨대, 약 500nM 미만, 약 250nM 미만, 약 100nM 미만)으로 OVCA429 세포에 의해 내생적으로 발현되는 CLDN6에 참조 항체의 결합을 저해하고, 참조 항체는 서열번호 181의 경쇄 가변 서열 및 서열번호 182의 중쇄 가변 서열 또는 서열번호 185의 경쇄 가변 서열 및 서열번호 186의 중쇄 가변 서열을 포함한다.

[0223]

각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 A 또는 A1에 제시된 중쇄 CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 452, 455, 461, 465 및 472로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (b) 표 A 또는 A1에 제시된 중쇄 CDR2 아미노산 서열 또는 서열번호 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84, 90, 86, 102, 108, 114, 120, 126, 132, 475, 456, 462, 466, 468 및 473으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (c) 표 A 또는 A1에 제시된 중쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55, 61, 67, 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 121, 127, 133, 453, 457, 463, 467, 469 및 474로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (d) 표 A 또는 A1에 제시된 경쇄 CDR1 아미노산 서열 또는 서열번호 8, 14, 20, 32, 38, 44, 50, 56, 62, 68, 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 122, 128, 449, 476, 458, 464 및 470으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (e) 표 A 또는 A1에 제시된 경쇄 CDR2 아미노산 또는 서열번호 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111, 117, 123, 129, 450, 477, 459 및 471로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (f) 표 A 또는 A1에 제시된 경쇄 CDR3 아미노산 서열 또는 서열번호 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112, 118, 124, 130, 451, 454 및 460으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; (g) (a) 내지 (f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함한다.

[0224]

각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 A 또는 A1에 제시된 경쇄 CDR1 아미노산 서열, 경쇄 CDR2 아미노산 서열 및 경쇄 CDR3 아미노산 서열과, 표 A 또는 A1에 제시된 중쇄 CDR 아미노산 서열 중 1 또는 2개를 포함한다. 몇몇 경우에, 항원-결합 단백질은 표 A 또는 A1에 제시된 중쇄 CDR1 아미노산 서열, 중쇄 CDR2 아미노산 서열 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열과, 표 A 또는 A1에 제시된 경쇄 CDR 아미노산 서열 중 1 또는 2개를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은, (a) 서열번호 74 내지 79; (b) 서열번호 50 내지 55; (c) 서열번호 122 내지 127; (d) 서열번호 26 내지 31; (e) 서열번호 128 내지 133; (f) 서열번호 38 내지 43; (g) 서열번호 62 내지 67; (h) 서열번호 80 내지 85; (i) 서열번호 44 내지 49; (j) 서열번호 86 내지 91; (k) 서열번호 104 내지 109; (l) 서열번호 56 내지 61; (m) 서열번호 32 내지 37; (n) 서열번호 110 내지 115; (o) 서열번호 98 내지 103; (p) 서열번호 92 내지 97; (q) 서열번호 116 내지 121; (r) 서열번호 8 내지 13; (t) 서열번호 68 내지 73; (u) 서열번호 14 내지 19; (v) 서열번호 20 내지 25, (v) 서열번호 449 내지 453 및 475; (w) 서열번호 476 내지 477, 454 내지 457, (x) 서열번호 458 내지 463; (y) 서열번호 57, 58, 464 내지 467; (z) 서열번호 68 내지 71 및 468 내지 469; 및 (aa) 서열번호 112 및 470 내지 474로 이루어진 군으로부터 선택된 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 B에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173 및 175로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (b) 표 B에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174 및 176으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열, 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 또는 약 85%, 적어도 또는 약 90%) 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은, (a) 서열번호 156 및 157; (b) 서열번호 148 및 149; (c) 서열번호 172 및 173; (d) 서열번호 140 및 141; (e) 서열번호 174 및 175; (f) 서열번호 144 및 145; (g) 서열번호

152 및 153; (h) 서열번호 158 및 159; (i) 서열번호 146 및 147; (j) 서열번호 160 및 161; (k) 서열번호 166 및 167; (l) 서열번호 150 및 151; (m) 서열번호 142 및 143; (n) 서열번호 168 및 169; (o) 서열번호 164 및 165; (p) 서열번호 162 및 163; (q) 서열번호 170 및 171; (r) 서열번호 134 및 135; (s) 서열번호 154 및 155; (t) 서열번호 136 및 137; 및 (u) 서열번호 138 및 139로 이루어진 군으로부터 선택된 1쌍의 아미노산 서열을 포함한다.

[0225] 각종 실시형태에 있어서, 항원-결합 단백질은 (a) 표 B1 또는 C에 제시된 중쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 376 내지 379, 384 내지 387, 391 내지 396, 403 내지 408, 412, 413, 416 내지 419, 422 내지 427, 478, 480, 482, 484, 486 및 488로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (b) 표 B1 또는 C에 제시된 경쇄 가변영역 아미노산 서열 또는 서열번호 380 내지 383, 388 내지 390, 397 내지 402, 409 내지 411, 414, 415, 420, 421, 및 479, 481, 483, 485, 487 및 489로 이루어진 군으로부터 선택된 서열 또는 단지 1 또는 2개의 아미노산이 상이하거나 또는 적어도 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는 변이 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 표 D에 열거된 바와 같은 1쌍의 아미노산 서열을 포함한다.

[0226] 본 개시내용은 (A) YFTXYT의 아미노산 서열(여기서 X는 T, V, D 또는 S임)을 포함하는(서열번호 452), 선택적으로, YFTTYT의 아미노산 서열(서열번호 11)을 포함하는 HC CDR1; (B) IXPSSGYT의 아미노산 서열(여기서 X는 Q, S, A, 또는 N임)(서열번호 475)을 포함하는, 선택적으로, INPSSGYT의 아미노산 서열(서열번호 12)을 포함하는 HC CDR2; (C) AXGDYYVAY의 아미노산 서열(여기서 X는 N, Q, H 또는 D임)(서열번호 453)을 포함하는, 선택적으로, ANGDIYYVAY의 아미노산 서열(서열번호 13)을 포함하는 HC CDR3; (D) SSVSSXY의 아미노산 서열(여기서 X는 T, V, F 또는 D임)(서열번호 449)을 포함하는, 선택적으로, SSVSSTY의 아미노산 서열(서열번호 8)을 포함하는 LC CDR1; (E) XTX의 아미노산 서열(여기서 1번 위치에서의 X는 S, T, Q 또는 A이고, 3번 위치에서의 X는 S, T, D, 또는 Q임)(서열번호 450)을 포함하는, 선택적으로, STS의 아미노산 서열(서열번호 9)을 포함하는 LC CDR2; 및 (F) HXYRSPILT의 아미노산 서열(여기서 2번 위치에서의 X는 Q, H 또는 S이고, 4번 위치에서의 X는 H, Y, Q 또는 S임)(서열번호 451)을 포함하는, 선택적으로, HQYRSPILT의 아미노산 서열(서열번호 10)을 포함하는 LC CDR3을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다.

[0227] 항원-결합 단백질은 (A) FTFSXYX의 아미노산 서열(여기서 5번 위치에서의 X는 N, S, R, Q 또는 A이고, 7번 위치에서의 X는 W, H, Y, F임)(서열번호 455)을 포함하는, 선택적으로, FTFSNYW의 아미노산 서열(서열번호 23)을 포함하는 HC CDR1; (B) IRLKXDXYAT의 아미노산 서열(여기서 5번 위치에서의 X는 S, N, A, 또는 T이고, 7번 위치에서의 X는 Q, S, A, N임)(서열번호 456)을 포함하는, 선택적으로, IRLKSDNYAT의 아미노산 서열(서열번호 24)을 포함하는 HC CDR2; (C) XDGPPSGX의 아미노산 서열(여기서 1번 위치에서의 X는 N, D, 또는 T이고, 8번 위치에서의 X는 S, T, A, C, 또는 Y임)(서열번호 457)을 포함하는, 선택적으로, NDGPPSGC의 아미노산 서열(서열번호 25)을 포함하는 HC CDR3; (D) EXIYSY의 아미노산 서열(여기서 X는 Q, S, A, D 또는 N임)(서열번호 476)을 포함하는, 선택적으로, ENIYSY의 아미노산 서열(서열번호 20)을 포함하는 LC CDR1; (E) XAK의 아미노산 서열(여기서 1번 위치에서의 X는 Q, S, A, D 또는 N임)(서열번호 477)을 포함하는, 선택적으로, NAK의 아미노산 서열(서열번호 21)을 포함하는 LC CDR2; 및 (F) QXHYPVWT의 아미노산 서열(여기서 2번 위치에서의 X는 H, Q, S, 또는 T이고, 5번 위치에서의 X는 T, S, N 또는 G임)(서열번호 454)을 포함하는, 선택적으로, QHHYTPVWT의 아미노산 서열(서열번호 22)을 포함하는 LC CDR3을 포함한다.

[0228] 항원-결합 단백질은 (A) YTXXYT의 아미노산 서열(여기서 3번 위치에서의 X는 F, Y, S, 또는 T이고, 5번 위치에서의 X는 S, T, Y 또는 D임)(서열번호 461)을 포함하는, 선택적으로, YFTSYT의 아미노산 서열(서열번호 29)을 포함하는 HC CDR1; (B) IXPSSXYT의 아미노산 서열(여기서 2번 위치에서의 X는 Q, S, A, 또는 N이고 6번 위치에서의 X는 T, S, V, D, 또는 G임)(서열번호 462)을 포함하는, 선택적으로, INPSSTYT의 아미노산 서열(서열번호 30)을 포함하는 HC CDR2; (C) XRGEXGFAY의 아미노산 서열(여기서 1번 위치에서의 X는 S, A, T, 또는 V이고, 5번 위치에서의 X는 L, V, 또는 F임)(서열번호 463)을 포함하는, 선택적으로, SRGELGFAY의 아미노산 서열(서열번호 31)을 포함하는 HC CDR3; (D) QSLVHSXGTY의 아미노산 서열(여기서 7번 위치에서의 X는 D, N, E, Q, S, 또는 A이고 9번 위치에서의 X는 Q, S, A, D 또는 N임)(서열번호 458)을 포함하는, 선택적으로, QSLVHSDGNTY의 아미노산 서열(서열번호 26)을 포함하는 LC CDR1; (E) VXV의 아미노산 서열(1번 위치에서의 X는 K, Q 또는 R이고, 3번 위치에서의 X는 S, T, 또는 V임)(서열번호 459), 선택적으로, KVS의 아미노산 서열(서열번호 27)을 포함하는 LC CDR2; 및 (F) SXXTHVPYT의 아미노산 서열(2번 위치에서의 X는 Q, H 또는 T이고, 3번 위치에서의 X는 S, G, T 또는 D임)(서열번호 460)을 포함하는, 선택적으로, SQSTHVPYT의 아미노산 서열(서열번호 28)을 포함하

는 LC CDR3을 포함한다.

- [0229] 각종 양상에 있어서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항체, 예컨대, 단클론성 항체이다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 IgG이다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 연질 한천 3D 증식 검정법에서 적어도 약 50% 콜로니 성장을 저해하거나 또는 인간암 세포가 주입된 이종이식 마우스에서 종양 성장을 저해한다. 각종 양상에 있어서, 항원-결합 단백질은 난소암 세포, 흑색종 암 세포, 방광암 세포, 또는 자궁내막 암 세포가 주입된 이종이식 마우스에서 종양 성장을 저해한다. 각종 경우에, 항원-결합 단백질은 난소암 세포, 방광암 세포, 또는 자궁내막 암 세포가 주입된 이종이식 마우스에서 적어도 50% 종양 성장을 저해한다.
- [0230] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 항원-결합 단백질 및 이종 모이어티를 포함하는 접합체를 제공한다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 항원 결합 단백질, 접합체 또는 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 더 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 항원 결합 단백질, 접합체 또는 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.
- [0231] 본 개시내용은 클라우딘6(CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질을 생산하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 (i) 세포 배양 배지에서 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 단계(여기서 숙주 세포는 앞서의 본 개시내용의 항원 결합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함함), 및 (ii) 세포 배양 배지로부터 항원-결합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다. 또한, 클라우딘6(CLDN6) 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함하는 융합 단백질을 생산하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (i) 세포 배양 배지에서 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 단계(여기서 숙주 세포는 본 개시내용의 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함함), 및 (ii) 세포 배양 배지로부터 융합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다.
- [0232] 본 개시내용은 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 또한 제공하되, 해당 방법은 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 접합체, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 이들의 조합과 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 배합하는 단계를 포함한다. 또한 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 접합체, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 또는 이들의 조합, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0233] 본 명세서에서는, CLDN6-발현 암을 가진 대상체를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 암을 치료하는데 유효한 양으로 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 대상체에서 종양 성장을 저해하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 종양 성장을 저해하는데 유효한 양으로 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 대상체에서 종양 크기를 저감시키는 방법을 제공하되, 해당 방법은 종양 크기를 저감시키는데 유효한 양으로 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 대상체에서 암의 재발을 예방하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 암의 재발을 방지하는데 유효한 양으로 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0234] 본 개시내용은 샘플에서 클라우딘6(CLDN6)을 검출하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 샘플을 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 접합체, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 및 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 접합체 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체를 검정하는 단계를 포함한다. 또한 대상체에서 클라우딘6(CLDN6)-양성 암을 진단하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 대상체로부터 얻어진 세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 샘플을 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 접합체, 또는 융합 단백질과 접촉시키는 단계, 및 CLDN6에 결합된 항원-결합 단백질, 접합체 또는 융합 단백질을 포함하는 면역복합체를 검정하는 단계를 포함한다.
- [0235] 본 개시내용은 또한 CLDN6의 낮은 과발현체인 것으로 진단된 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공된다. 각종 실시형태에 있어서, 방법은 암의 재발을 방지하는데 유효한 양으로 본 명세서에서 개시된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 양상에 있어서, 투여는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하고, 선택적으로, 투여는 CLDN6을 발현하는 세포에서 세포자멸사를 유도한다. 각종 양상에 있어서, 대상체는 종양을 지니고, 종양은 4개 군, 즉, 높은 발현체, 중간 발현체, 낮은 발현체 및 비-발현체 중 1개의 군으로 반정량적으로 분류된다. 각종 경우에, 높은 발현체는 12 log 단편/킬로염기 밀리언(Fragments Per Kilobase Million: FPKM) 초과인 CLDN6 RNA로 정의되고, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq에 의해 측정되거나, 또는 CLDN6 단백질 수준은 면역조직화학법(IHC)에 의해 측정된 바와 같이 3+ 초과이다. 각종 경우에, 중간 발현체는 10 log FPKM 초과인 CLDN6 RNA로 정의되고, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq에 의해 정의되거나, 또는 CLDN6 단백질 수준은 IHC에 의해 측정된

바와 같이 2+ 초과이다. 각종 경우에, 낮은 발현체는 6 log FPKM보다 큰 CLDN6 RNA로서 정의되며, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq로 측정되거나, 또는 CLDN6 단백질 수준은 IHC에 의해 측정된 바와 같이 1+ 초과이다. 각종 경우에, 비-발현체는 6 log FPKM 미만의 CLDN6 RNA로서 정의되며, 여기서 CLDN6 RNA는 RNASeq에 의해 측정되거나, 또는 CLDN6 단백질 수준은 IHC 검출 한계 미만이다. 각종 양상에 있어서, 상기 종양을 가진 대상체는 마찬가지로 CLDN6의 높은 발현체, 중간 발현체, 낮은 발현체, 또는 비발현체로서 기재된다.

[0236] 이하의 실시예는 본 개시내용을 예시하기 위하여 단지 부여되었을 뿐, 여하튼 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아니다.

[0237] **실시예**

[0238] **실시예 1**

[0239] 본 실시예는 상이한 세포 및 조직 공급원에서 CLDN6 RNA의 분석을 입증한다.

[0240] 상이한 공급원 재료에서의 CLDN6 발현의 기준치를 확립하기 위하여, Translational Oncology Research laboratory(TORL)에 의해 제작된 환자 샘플, 정상 조직 및 세포주에서의 CLDN6 발현의 발현 수준을 검정하였다.

[0241] 환자 샘플에서의 CLDN6 RNA의 수준은 National Cancer Institute(NCI)에 의해 관리되는 The Cancer Genome Atlas(TCGA) 데이터베이스에 포함된 정보를 이용해서 측정되었다. 정상 조직에서의 CLDN6 수준은 Common Fund에 의해 유지된 Genotype-Tissue Expression(GTEX) 데이터베이스에서의 정보를 사용해서 측정하였다. GTEX 데이터베이스로부터의 조직의 분석은 CLDN6이 기타 조직(도 1) 중에서 뇌, 뇌하수체, 췌장, 신장, 폐, 갑상선 및 자궁 경부를 포함하는 각종 부위에서 검출 가능한 것을 나타내었다.

[0242] CLDN6 발현 수준은 Agilent 44K 마이크로어레이(4x44K 어레이 칩, Agilent Technologies, 캘리포니아주 산타클라라 소재) 및 RNA 시퀀싱(RNA-Seq) 검정법을 사용해서 TORL 암 세포주에서 측정하였다. RNASeq는 이들의 "정량화를 위한 RNASeq" 서비스를 이용해서 BGI Americas(매사추세츠주 캠브리지 소재)를 이용해서 수행하였다. 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이, 난소, 두경부, 폐 및 방광암 세포는 최고 수준의 CLDN6을 발현했지만, CLDN6 발현 수준은 유방, 신장, 결장, 육종 및 간암 세포에서 검출 가능하였다.

[0243] **실시예 2**

[0244] 본 실시예는 CLDN6을 과발현하도록 조작된 세포의 생산을 입증한다.

[0245] CLDN6을 과발현하도록 조작된 모델이 생성되었다. 이들 모델은 실시예 5에 기재된 CLDN6 항체의 효능을 결정하는데 사용되었다. 요약하면, CLDN6을 발현하는 뉴클레오타이드 서열은 뇌심근염 바이러스(EMCV)의 CMV 프로모터 및 감쇠된 내부 리보솜 도입 서열(Internal ribosome entry site: IRES)을 갖는 바이시스트론성 벡터 내로 조작되었다. IRES는 관상대상 유전자(GOI) cDNA(CLDN6)와 퓨로마이신 cDNA 사이에 위치되었다. 우드척 전사후 조절 요소(woodchuck posttranscriptional regulatory element: WPRE)는 퓨로마이신 cDNA의 하류(downstream)에 위치되었다. 벡터는 또한 GFP 마커 서열 또는 MycDDK 태그 중 하나를 발현하였다. GFP를 함유하는 발현 벡터의 서열은 본 명세서에서 서열번호 189로서 제공된다.

[0246] 발현 벡터는 HEK293T 세포(스크리닝 목적을 위하여) 및 NIH3T3 세포(면역화를 위하여)에 바이러스 형질주입되었다. 양성으로 형질도입된 세포는 퓨로마이신(1µg/ml) 함유 배지에서의 생존에 기초하여 선택되었다. 양성 세포는 CLDN6 과발현 세포의 안정적인, 균일한 클론 집단을 얻도록 서브클로닝되었다.

[0247] 서브클론 CLDN6 발현은 BD Biosciences Accuri™ 유세포분석기(캘리포니아주 산호세 소재) 상에서 참조 CLDN6 단클론성 항체(mAb)를 사용해서 유세포분석법에 의해 확인하였다. 2차 항체 및 접합체: Alexa Fluor® 647 염소 항-마우스 IgG (minimal x-반응성) 항체(Biolegend, 캘리포니아주 샌디에이고 소재; 카탈로그 번호 405322)는 서브클론에 의해 발현된 CLDN6과 참조 CLDN6 mAb 간의 결합 활성도를 검출하는데 사용되었다.

[0248] CLDN6의 세포 국재화(localization)는 CLDN6-녹색 형광 단백질(GFP) 융합 단백질을 발현하는 세포로 Cellavista® 영상화 시스템(Syntec(캘리포니아주 마운틴뷰 소재)을 이용해서 형광 현미경에 의해 결정하였다. 도 4에 도시된 바와 같이, GFP의 형광은 세포막에서 검출되었는데, 이는 CLDN6이 세포막에 국재화된 것을 입증한다.

[0249] **실시예 3**

[0250] 본 실시예는 참조 및 대조 항체의 생산을 입증한다.

- [0251] 벤치마크(참조) CLDN6-특이적 항체 및 대조 항체는 재조합 마우스 IgG2A 키메라 항체를 생산하기 위하여 ExpiCHO™ 발현 시스템(ThermoFisher Scientific, 매사추세츠주 월섬 소재)에 항체 중쇄 및 경쇄 가변영역을 클로닝함으로써 제조하였다. 이들 항체는 실시예 5에 기재된 새롭게 생성된 CLDN6 특이적 항체와 함께 시험하였다.
- [0252] 요약하면, 대조군 및 벤치마크 항체 서열을 함유하는 플라스미드는 제조사의 프로토콜에 따라서 ExpiCHO™ 발현 시스템(카탈로그 번호: A29133, ThermoFisher Scientific, 미국 소재)을 이용해서 형질감염시켰다. 세포를 1일째에 37°C 및 8% CO₂에서 배양하고, 이어서 키트에 제공된 배지에서 형질감염 후 32°C 및 5% CO₂에서 배양하였다. 항체는 1,000g에서 10분 동안 그리고 5,000g에서 30분 동안 원심분리에 의해 ExpiCHO™ 배양 배지를 투명하게 함으로써 정제시켰다. 이어서, 상청액을 0.45µm 필터에 이어서 0.22µm 필터를 이용해서 여과시켰다. 이어서, 제조사의 프로토콜에 따라서 단백질 A/G 수지(Life Technologies, 캘리포니아주 칼스배드 소재; 카탈로그 번호 20424)를 이용해서 상청액을 친화도 정제시켰다. ELISA 정제 전에, 배양 배지에서의 항체 역가는 로딩된 배지의 양이 80% 미만의 수지 결합능을 점유한 것을 확인하기 위하여 대략적으로 결정하였다. 인큐베이션 후에, 수지를 PBS로 세척하고 Elution Buffer(Life Technologies, 카탈로그 번호 21004)로 용리시켰다. 용리 분획은 Tris 완충액, pH8.0을 첨가함으로써 생리학적 pH로 즉시 조절하였다. 이어서, 정제된 항체는 PBS 완충액 중에 Amicon Ultra-15 Centrifugal Filter Unit(Life Technologies, 카탈로그 번호 UFC900324)을 이용해서 완충액 교환 및 단백질 농축을 행하였다. 항체 농도는 BCA 단백질 검정법에 의해 결정하였다. SDS-PAGE 및 쿠마씨-염색은 항체 순도를 시험하기 위하여 수행하였다. 정제된 단백질은 분취하고 장시간 저장 동안 -80°C에서 저장하거나 또는 사용 직전에 4°C에서 유지하였다.
- [0253] 항체의 완전성은 SDS-PAGE에 이어서 비환원 대 환원 조건 하에서 쿠마씨 염색에 의해 검증하였다; 비환원 조건 하에, 150 kDa 주변에서 하나의 주된 밴드, 한편 환원 조건하에, 2개의 밴드 50 kDa 및 25 kDa이 관찰되었다.
- [0254] 서열 유사성(도 5), 즉, CLDN3, CLDN4 및 CLDN9를 가진 다른 CLDN 패밀리에 대해서 특이적인 항체는, 플라스미드에 함유된 항체 서열이 CLDN3, CLDN4 또는 CLDN9에 특이적인 항체 서열인 것을 제외하고, 동일 방식으로 본질적으로 생산되었다.
- [0255] **실시예 4**
- [0256] 본 실시예는 높은 내인성 CLDN6 발현을 가진 세포주의 특성규명을 입증한다.
- [0257] 암 세포주의 패널은 FACS 및 웨스턴 블롯에 의해 CLDN6의 이들의 내인성 발현에 대해서 분석되었다. 요약하면, 표적에 대한 항체의 결합은, 실시예 1에서 결정된 바와 같이, CLDN6을 과발현하는 세포(예컨대, 실시예 2에 기재된 CLDN6을 과발현하는 HEK293T 세포), 및 CLDN6을 높은 또는 낮은 수준에서 내생적으로 발현하는 세포주를 이용해서 FACS에 의해 검증하였다. CLDN6-발현 세포를 얼음 위에서 30분 동안 참조 또는 대조 항체(실시예 3에서 기재됨)와 인큐베이션하고, 세척 후, 얼음 상에서 30분 동안 Alexa Fluor® 647 접합된 염소 항-마우스 IgG(최소 x-반응성) 항체(Biolegend 카탈로그 번호 405322)와 인큐베이션하였다. 형광은 BD Biosciences Accuri™ 유세포분석기(캘리포니아주 산호세 소재)에 의해 관독하였다.
- [0258] 웨스턴 블롯은 참조 및 대조 항체로 나이트로셀룰로스로 행하였다. 요약하면, 세포 용리액으로부터의 샘플을 끓여서 단백질 내용물을 변성시켰다. SDS-PAGE(SDS-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동)는 폴리펩타이드의 길이에 의해 변성된 단백질을 분리시키는데 사용되었다. 이어서 분리된 단백질을 아크릴아마이드 겔로부터 나이트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 2% 소혈청알부민(BSA) 용액을 이용해서 막을 차단하고, 비-특이적 항체 결합을 최소화하였다. 막은 참조 또는 대조 항체와 인큐베이션되었다. 막은 참조 또는 대조 항체를 인식하는 겨자무 과산화효소(HRP)-접합된 2차 항체로 염색하였고, 2차 항체의 검출은 화학발광을 통해서 행하였다.
- [0259] 과발현된 선은 대조군 및 참조 항체를 검증하는데 사용되었고, 일단 검증되면, 대조 및 참조 항체가 내인성 세포주를 특성 규명하는데 사용되었다. CLDN6을 과발현하는 세포는 이들 검정법에서 양성 대조군으로서 포함되었다.
- [0260] FACS 검정법은, 자궁내막 암 세포주, 방광암 세포주, 폐암 세포주 및 상부 GI 암 세포주 이외에 4가지 난소암 세포주가 표면 상에 CLDN6을 높은 수준에서 발현하는 것을 나타내었다. 높은 수준의 CLDN6 발현이 또한 웨스턴 블롯에 의해 검출되었다. 2가지 난소암 세포주, 추가의 간암 세포주, 추가의 폐암 세포주, 및 추가의 상부 GI 암 세포주가, 웨스턴 블롯에 의해 검출된 바와 같이, 표면 상에 CLDN6을 중간 수준으로 발현하는 것으로 나타났다. 자궁내막 중앙 세포 및 방광 중앙 세포는 또한 생체내 이중이식으로서 높은 수준의 CLDN6을 발현하였다. 시

험된 암 세포에 의한 CLDN6의 내인성 발현 수준은 표 2에 요약되어 있다.

표 2

세포주명	원발성 조직학	CLDN6 RNASeq	군	FACS에 의한 표면 발현	WB에 의한 단백질 발현 (세포주)	WB에 의한 단백질 발현 (이종이식)	종양형성 서브 Q	종양형성 IP (누드)	종양형성 IP (SCID)
OVCA420	난소	393.90	양성 대조군	++++	++++		없음	느림	TBD
ARE2	자궁내막	336.06	양성 대조군	++++	++++	+++	있음		
QAW28	난소	273.78	양성 대조군	++++	++++		없음	TBD	TBD
UMUC-4	방광	242.93	양성 대조군	++++	++++	++	있음	느림	TBD
PE014	난소	196.63	양성 대조군	++++	+++		없음	TBD	TBD
OV177	난소	196.63	양성 대조군	++++	+		없음	TBD	TBD
H1603	폐	184.12	양성 대조군	++++	+++		TBD		
MDV7	상부 GI	118.6	양성 대조군	+++	++		TBD		
OV-90	난소	108.23	양성 대조군	++	++	+	있음		
HUH-7	간	93.62	양성 대조군	++	+		있음		
JHOS-4	난소	69.3	양성 대조군	++	+		없음	TBD	TBD
H1436	폐	42.8	양성 대조군	++	+/-		TBD		
NUGC-3	상부 GI	41.11	양성 대조군	++	++	+	있음		
RMG-1	난소	0.63	음성 대조군	-	-	-	있음	TBD	TBD
COLO704	난소	0.44	음성 대조군	-	-	-	있음	TBD	TBD
MCF-7	유방	0	음성 대조군	-	-	-	있음		
LS513	결장	0	음성 대조군	-	-	-	있음		
M202	흑색종	0	음성 대조군	-	-	-	있음		
M276	흑색종	0	음성 대조군	-	-	-	있음		
KOC-7C	난소	0	음성 대조군	-	-	-	있음	있음	TBD

[0261]

실시예 5

본 실시형태는 CLDN6 특이적 항체의 생산을 위하여 마우스의 면역화를 입증한다.

[0263]

CLDN6-특이적 항체는 Fred Hutchinson Cancer Research Center의 기술에 따른 3가지 상이한 펩타이드 면역원의 혼합물로 Balb/c 및 CD1 마우스를 면역화시킴으로써 생산되었다. 3가지 펩타이드는 CLDN6 세포의 도메인(즉, EL2) 내에 제2 루프에 걸쳐 있다. 펩타이드는 EL2의 전장, EL2의 제1 (N-말단) 절반부에 걸쳐 있는 펩타이드 및 EL2의 제2 (C-말단) 절반부에 걸쳐 있는 펩타이드를 포함한다. 표 3은 3가지 펩타이드의 서열을 제공한다.

[0264]

표 3

펩타이드 면역원	EL2	서열번호
Ac-CWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL-아마이드	전장 EL2	2
Ac-CTAHAIIRDFYNPL-아마이드	N-말단 절반부	3
Ac-LVAEAQKRELGC-아마이드	C-말단 절반부	4

[0265]

마우스는 또한 인간 CLDN6-myc-DDK 발현 벡터를 포함하는 플라스미드를 이용해서 전장 CLDN6을 과발현시키는 3T3 세포로 면역화시켰다.

[0266]

비장세포는 면역화된 마우스로부터 수거하고 BTX Electrofusion(BTX, 매사추세츠주 힐스톤 소재)에 의해 골수종 세포주에 융합시켜 하이브리도마를 생성하였다. 7680개의 일차 하이브리도마 배양액을 생성하고 384-웰 플레이트에서 배양하였다. 펩타이드를 결합하는 항체의 능력은 3개의 상이한 펩타이드 표적을 발현하는 비드를 이용해서 비드 어레이에 의해 평가하였다. 1920개의 잠재적인 양성 항체는 내인성 및 인공 세포주 모델에 대한 유세포 분석법에 의해 더욱 스크리닝된 96 웰 플레이트에 재배열되었다.

[0267]

이어서, 양성 하이브리도마 상청액을 표적 영역에대해서 서열 유사성을 갖는 단백질(예컨대, 다른 CLDN 단백질

[0268]

질)의 내인성 및 인공 모델에 대한 유세포분석법에 의해 카운터-스크리닝하였다. 2차 스크린 및 카운터스크린으로부터, 대략 20개의 CLDN6-특이적 항체를 추가의 연구를 위하여 선택하였다. 이들 항체를 서브클로닝하고 가변 중쇄 및 경쇄 서열을 결정하였다. 표 B 및 서열 목록 참조.

[0269] CLDN6 항체를 ExpiCHO™ 발현을 이용해서 전장 IgG 항체로서 포매팅하였다. 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역을, pcDNA™3.4-TOPO® 벡터(카탈로그 번호: A14697, ThermoFisher Scientific, 미국 소재) 상에 기초하여 랩에서 조작된 항체 발현 벡터에 클로닝하고 (키트(ExpiCHO™ 발현 시스템, 카탈로그 번호: A29133, ThermoFisher Scientific, 미국 소재)에 제공된 프로토콜에 따라서)에 의해 CHO 세포에 형질감염시켰다. 항체를 정제시키고 항체의 CLDN6에 대한 세포 표면 결합 및 항체 IC50을 FACS에 의해 결정하였으며, 여기서 CLDN6 항체는 제조사의 프로토콜에 따라서 Alexa Fluor® 647 NHS 에스터(석신이미딜 에스터), 카탈로그 번호 A20106(ThermoFisher Scientific)와 직접 접합시켰다. CLDN6 항체를 150,000개 세포 시스템으로 50µl 용적에서 0.32nM에서 1000nM까지(연속 희석 1:5, 6점) 시험하였다.

[0270] CLDN6-발현 세포는 세포의 표면 상에서 CLDN6에 결합하여 다른 CLDN 패밀리를 구성원과 교차-반응하는 CLDN6 항체의 능력을 결정하기 위하여 FACS 검정법에 사용하였다. GFP에 융합된 인간 CLDN6, GFP, CLDN9-GFP, CLDN4-GFP, 또는 CLDN3-GFP에 융합된 마우스 CLDN6 또는 (CLDN6 없는) GFP 단독을 발현하도록 조작된 HEK293 T 세포를 CLDN6 발현의 인공 모델로서 사용하였다. ARK2, OVCA429, LS513 및 MCF7 세포를 CLDN6 발현의 내인성 모델뿐만 아니라, CLDN3/4 발현의 모델로서 사용하였다.

[0271] 시험된 세포의 각 유형에 대해서 그리고 각 mAb에 대해서, 세포 표면 단백질을 보호하기 위하여, 세포를 EDTA (트립신 대신)에 의해 배양 플라스크의 표면으로부터 탈착시켰다. 이어서, 탈착된 세포를 미리-결정된 농도에서 얼음 위에서 암소(dark)에서 30분 동안 Alexa Fluor®-표지된 CLDN6 mAb와 함께 인큐베이션하였다. CLDN6 mAb를 Alexa Fluor® 647 NHS 에스터(석신이미딜 에스터)로 직접 표지화하였다. 세포를, 세척 후, 채널 FL4H에서 항체-항원 단백질 결합을 검출하기 위하여 BD Accuri™ Flow Cytometer C6에 의해 판독하였다. 각 항체는 용량-형광 곡선을 확립하기 위하여 다양한 농도에서 시험하였다. 항체의 EC50/IC50(생물학적 용량-반응 데이터가 플로팅되고 곡선 유형에 적합화되어 EC50/IC50을 부여할 수 있는 온라인에서 입수 가능한 Very Simple IC50 Tool 키트를 이용해서 최대값의 절반이 FL4H의 값(살아 있는 단일항 세포에서 게이팅됨)에 기초하여 계산된 항체의 농도). 최대값은 형광이 최대치에 도달하는 항체의 최저 농도였다. 항체는 또한 다른 CLDN 단백질, 예컨대, CLDN9, CLDN3 및 CLDN4와 교차-반응하는 이의 능력에 대해서 스크리닝되었다. 이들 값은 시험된 항체의 세트 중에서 각 항체의 상대 친화도를 결정하는데 사용되었다. 교차-반응성 데이터는 유사한 방법을 이용해서 얻어졌지만, 세포는 CLDN6, CLDN3, CLDN4 및 CLDN9에 대해서 상이한 발현 프로파일을 갖는다.

[0272] 이 방식에서 결정된 바와 같은 상대 친화도 데이터 및 교차-반응성 데이터는 표 4 및 표 5에 제시된다.

표 4

AB#	등급	HEK293T- CLDN6- mGFP 인공 CLDN6+	HEK293T- CLDN6- mGFP 인공 CLDN6+ (마우스)	HEK293T CLDN9- mGFP 인공 CLDN9+	HEK293T CLDN4- mGFP 인공 CLDN4+	HEK293T CLDN3- mGFP 인공 CLDN3+	HEK293T- mGFP 부모
1	1	109	72	2765	5000	5000	5000
2	2	182	5000	5000	5000	5000	5000
3	3	604	2487	5000	5000	5000	5000
4	4	17	5000	1860	739	5000	5000
5	5	10	11	25	5000	5000	5000
6	6	1427	2222	2769	26	5000	5000
7	7	579	1548	1938	2088	5000	5000
8	8	1918	5000	2769	5000	5000	5000
9	9	2671	5000	5000	5000	5000	5000
10	10	2757	5000	246	5000	5000	5000
11	11	1696.29	2375	5000	2238	5000	5000
12	음성	5000	5000	2468	2087	5000	5000
13	음성	5000	5000	5000	5000	5000	5000
14	음성	5000	5000	5000	5000	5000	5000
16	음성	5000	5000	5000	5000	5000	5000
17	음성	2,645.95	5000	5000	5000	5000	5000
18	음성	5000	5000	5000	5000	5000	5000
15	음성	5000	5000	5000	5000	5000	5000
19	음성	5000	5000	5000	5000	5000	5000
참조 Ab2	0	122	46	5000	5000	5000	5000
참조 Ab1	0	57	651	2943	5000	5000	5000

AB#는 표 A 및 표 B에 열거된 AB#에 대응한다.

[0273]

표 5

AB#	ARK2 내인성 CLDN6+	OVCA429 내인성 CLDN6+	LS513 내인성 CLDN3/4+	MCF7 내인성 CLDN3/4+
1	105	84	5000	5000
2	1365	912	5000	5000
3	1653	1096	5000	5000
4	48	168	730	653
5	8	5	781	1485
6	765	394	133	1135
7	353	531	635	979
8	1136	1090	1126	1063
9	1140	1165	1040	5000
10	2143	2473	1947	5000
11	362.81	834.65	492.567	427.031
12	1297	2294	2266	5000
13	1147	2287	1594	5000
14	1304	1661	1161	546
16	5000	5000	5000	5000
17	5000	5000	5000	5000
18	1,354.80	2,435.18	5000	5000
15	5000	5000	5000	5000
19	5000	5000	5000	5000
참조 Ab2	1115	1283	2222	5000
참조 Ab1	162	62	5000	5000

AB#는 표 A 및 표 B에 열거된 AB#에 대응한다.

[0274]

[0275] 실시예 6

[0276] 본 실시예는 키메라 마우스 IgG mAb의 특성규명을 입증한다.

[0277] 연결 한천 3D 증식 검정법 및 이중이식 결합 검정법은 실시예 5에 기재된 mAb를 더욱 특성 규명하기 위하여 수행되었다. 요약하면, 1x RPMI 배지에서 0.6% SeaPlaque 아가로스 중 10,000개 세포를 함유하는 250 μ l 상부층 혼합물을 48-웰 플레이트의 각 웰에 1x RPMI 배지에서 0.6% SeaPlaque 아가로스의 고형화된 250 μ l 하부층의 상부에 평판배양하였다. 1x RPMI 배지를 함유하는 250 μ l 액체 공급기 층을 고형화된 상부층 위쪽에 배치하였다. 연결 한천 검정법의 모두 3층을, 150ng/ml(1 μ M)에서 시작하여 1:10으로 희석된 1.5ng/ml에서 종료된 트라스트주맙의 유무, C1dn6 mAb, 또는 마우스 IgG2a 대조군으로 제조하였다. 각 시험 조건은 두 벌로 수행하였다. 세포는 0.05% 중성 적색으로 염색 전에 3주 동안 콜로니를 형성하도록 방치하였고, EVOS XL 역전식 광 현미경 상에서 화상을 취하였다. 처리 대 대조군에서의 콜로니수의 20% 이상의 감소를 가진 세포주는 민감한 것으로 간주되었다.

[0278] 표 6에 나타낸 바와 같이, 많은 세포주가, 표시된 항체로 치료된 경우, 콜로니 수의 감소를 나타내었다.

표 6

	시험관내 활성도 3D
참조 Ab1**	70%
참조 Ab2**	50%
AB1	50%
AB2	50%
AB3	50%
AB4	70%
AB5	70%
AB6	70%
AB7	50%
AB8	0%
AB9	0%
AB10	50%
AB11	50%
AB12	0%
AB13	50%
AB14	0%
AB15	50%
AB16	25%
AB17	0%
AB18	0%
AB19	0%

[0279]

[0280] 생체내 결합 연구는 인간암 세포주를 주사한 이중이식 마우스에서 수행하였다. 요약하면, 인간암 세포주의 이중이식 모델은 6주령의 CD-1 무흉선 누드 마우스(Charles River Laboratories)에서 확립하였다. 이하의 조건은 각 세포주의 피하 주사에 대해서 수행하였다: 모두 50% 매트릭젤(matrigel)(BD Biosciences)을 갖는 ARK2 0.75 \times 10⁷, UMC4 1.0 \times 10⁷, OV90 1.0 \times 10⁷ 및 M202 0.5 \times 10⁷개 세포. 치료 아암(arm)당 8마리의 마우스를 달성하기 위하여 충분한 수의 마우스에게 주사하였다. 종양이 150 내지 300mm³의 평균 크기에 도달한 경우, 마우스를 치료군으로 무작위화하였다. 치료를 위하여, 각 치료 항체(AB3, AB2, 참조 Ab1, 참조 Ab2, 참조 Ab3(트라스트주맙) 및 비-표적화 IgG2-대조군을, 꼬리 정맥 정맥주사(IV)를 위하여 1mg/ml의 작업 농도로 멸균 식염수로 희석하였다. M202 연구를 위하여, 트라메티닙(trametinib)(DMSO-용매화물, MedChem Express)을, 제1 주간 주기 동안 5일에 PO 온, 2일 오프 스케줄만큼 1.0mg/kg(10% 크레모포(Cremaphor), 10% PEG400)로 투약하고, 이어서 나머지 2주 투약 동안 0.5mg/kg까지의 저감하였다. 종양 이중이식은 주당 3회 캘리퍼스로 측정하였고, 종양 용적(mm³)은 높이 \times 폭 \times 길이를 곱함으로써 결정하였다. 마우스는 2 내지 7주 동안 치료하였다. 연구의 종료 시, 동물을 안락사시키고, 종양 조직을 절개하고 분할하여 바이오마커 분석을 위하여 스냅-냉동 또는 포말린 고정 파라핀 포매(formalin fixed paraffin embedded: FFPE) 조직으로서 저장하였다. 모든 동물 작업은 IACUC 및 로스앤젤레스 캘리포니아 대학의 동물 연구 위원회(University of California at Los Angeles Animal Research Committee)에

의해 승인된 프로토콜하에 수행되었다. 데이터는 StudyDirector(캘리포니아주 샌프란시스코 소재)로부터의 StudyLog 소프트웨어를 이용해서 분석되었다. 그 결과는 각 군에 대해서 평균 용적으로서 제시된다. 오차막대는 평균의 표준 오차(SE)를 나타낸다.

[0281] 이종이식 검정의 결과는 도 6 내지 도 10에 도시되어 있다. 도 6A 및 도 6B에 도시된 바와 같이, AB2 및 AB3의 각각은, 자궁내막 종양 보유 마우스에서, 대조 IgG2 항체에 비해서, 제14일에 종양 용적의 실질적인 평균 변화를 초래하였다. 도 7A 및 도 7B에 도시된 바와 같이, AB3은, 방광 종양 보유 마우스에서, 대조 IgG2 항체에 비해서, 제35일째에 종양 용적의 실질적인 평균 변화를 초래하였다. 도 8A 및 8B는, AB2 및 AB3의 각각이 난소 종양 보유 마우스에서 대조 IgG2 항체에 대해서 제20일에 종양 용적의 실질적인 평균 변화를 초래한 것을 나타낸다. 도 9A 및 도 9B는, 도 9A 및 도 9B에서 사용된 모델이 CLDN6, CLDN3, CLDN4 및 CLDN9의 어느 것도 발현하지 않고, 따라서 음성 대조군으로서 사용되었기 때문에, AB3이 CLDN-특이적 방법에서 기능하는 것을 입증한다. 도 9A 및 도 9B의 데이터는 또한 AB3이 참조 Ab1 및 참조 Ab2보다 더 작은 오프-표적 활성도(off-target activity)를 갖는 것을 시사한다. 도 10A는 도 6 내지 도 9의 결과를 요약한다. 도 10A에 도시된 바와 같이, AB3은 자궁내막, 방광 및 난소 종양 보유 마우스에서 종양 성장을 상당히 저감시켰는데, 이들 각각은 CLDN6을 발현하지만, CLDN6을 발현하지 않았던 흑색종 종양 보유 마우스에서는 종양을 저감시키지 않았다(도 10B). 도 11에 도시된 바와 같이, 치료 동안 마우스 체중의 평균 사슬은 실질적으로 변하지 않았는데, 이는 치료의 안전성을 시사한다.

[0282] 제2 세트의 실험은 인간 난소암 세포주, OV90의 이종이식 모델에서 수행되었다. 마우스에게는 실시예 5에 기재된 10 mAb 중 하나를 또는 대조 항체(마우스 IgG2a 항체, 참조 CLDN6 ab)를 또는 PBS 비히클 대조군을 주사하였다. 군당 8마리의 마우스가 있었고, 각 동물에게는 4일마다 10 mg/kg 항체를 정맥내 주사하였다. 도 12A 및 도 12B에 도시된 바와 같이, 실시예 5에 기재된 몇 가지 항체는 난소 종양 보유 마우스에서 종양 용적을 저감시켰다. 최상의 수행체 중에서 AB3, AB4, AB7 및 AB10가 있었는데, 모든 항체는 비히클 대조군에 비해서 저감된 종양 용적을 시험하였다. 도 13에 도시된 바와 같이, AB3, AB4, AB7 또는 AB10로 치료된 동물의 체중은 유의하게 변하지 않았는데, 이는 이들의 안전성을 시사하였다.

[0283] **실시예 7**

[0284] 본 실시예는 키메라 마우스 IgG mAb의 추가의 특성규명을 입증한다.

[0285] 내재화 정량화 검정법을 수행하였다. 요약하면, 참조 Ab1, AB3, 또는 AB4 결합에 의해 촉발된 CLDN6 단백질 내재화의 연구는, 항체 결합 후 내재화된 공지된 세포 표면 수용체인 아주 흔하게 발현된 트랜스페린 수용체(TfR) 양성 대조군으로 수행되었다.

[0286] TfR 및 CLDN6 항체는 Texas Red™-X, 석신이미딜 에스터, 혼합 이성질체 카탈로그 번호 T6134(ThermoFisher Scientific)로 표지되었다. 세포를 부착하고 성장시킬 수 있도록 항체 치료 전 1일에 세포를 μ -Slide 8 웰 챔버에 파종하였다(카탈로그 번호 80826, Focus Inc.에서의 ibidi 세포). 세포를 얼음 위에서 암소에서 30분 동안 표지된 항체와 함께 인큐베이팅하였다. 이어서, CLDN6 또는 TfR 표지된 세포를 함유하는 챔버는 내재화 전에 화상을 수집하기 위하여 Echo lab 형광 현미경에 의해 판독하였다. 이어서 챔버를 내재화 과정을 가능하게 하기 위하여 37°C에서 40분 동안 인큐베이팅하고, 화상은 Echo lab 형광 현미경에 의해 재차 수집하였다. AB3 및 AB4는 참조 Ab1에 의해 초래된 것과 비교해서 보다 큰 정도의 CLDN6 내재화를 초래하였다(데이터 제시 생략).

[0287] **실시예 8**

[0288] 본 실시예는 키메라 마우스 IgG mAb의 추가의 특성부여를 입증한다.

[0289] 2-차원(2D) 증식 검정을 이하와 같이 실시예 5에 기재된 선택 항체로 수행하였다: 세포는 24-웰 플레이트에서 웰당 5,000 내지 20,000개의 세포로 두 벌로 파종하였다. 다음날, 용량 반응 곡선을 생성하기 위하여 세포를 6 가지 mAb 1 내지 5배 희석물(100nM의 트라스트주맙, ClDN6 mAb 또는 마우스 IgG2A 대조군에서 시작) 및 고정된 농도의 1ng/ μ l 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)-접합된 항-마우스 2차(Moradec, LLC)로 처리하였다. 미처리 웰의 세포는 항체 치료일인 제1일에 정량하였고, 그 후 제6일에 세포 성장의 범위를 결정하였다. mAb로 처리된 웰은 제6일에 정량하였고, 각 치료 조건에서의 성장은 미처리 세포의 성장에 대한 정규화된 백분율로서 결정되었다. 정량화는 Z1 Particle Counter(Beckman Coulter, Inc) 상에서 수행되었다.

[0290] 그 결과는 도 14에 도시되어 있다. AB2, AB3, AB4 및 AB5는 증식을 저해함에 있어서 가장 큰 효능을 입증하였다. 이들 항체의 각각에 대한 IC50은 0.1nM 내지 1nM 사이였다. AB7, AB10, AB11 및 AB15의 각각은 또

한 AB2, AB3, AB4 및 AB5보다 더 낮은 정도였지만, 이 검정에서 증식을 저해하는 능력을 입증하였다.

[0291] **실시예 9**

[0292] 본 실시예는 본 개시내용의 항체의 인간화를 입증한다.

[0293] 표 A에 열거된 항체의 서브세트는 인간화 분석을 위하여 선택되었다. AB1, AB3, AB4, AB9, AB11 및 AB18 항체의 중쇄 가변(VH) 및 경쇄 가변(VL) 서열은 인간 VH 유전자 및 인간 VL카과 유전자로부터 공지된 인간 생식계열(germline) 서열의 라이브러리(IMGt®[the international ImMunoGeneTics information system® www.imgt.org; 창시자 및 관리자: Marie-Paule Lefranc, 프랑스 몽펠리에 소재])와 비교되었고; 이용된 데이터베이스는 IMGt 인간 VH 유전자(F+ORF, 273 생식계열 서열) 및 IMGt 인간 VL카과 유전자(F+ORF, 74 생식계열 서열)였다. 수용자 인간 생식계열은 부모 항체에 대해서 가장 가까운 서열로부터 선택되었다.

[0294] 표 7은 각 항체의 각 VH 및 VL에 대해서 수용자 서열로서 선택된 인간 생식계열 서열 및 선택된 인간 중쇄 접합 영역(J 유전자)에 대한 정보를 제공한다. 접합 영역(J 유전자)은 IMGt®[the international ImMunoGeneTics information system® www.imgt.org (창시자 및 관리자: Marie-Paule Lefranc, 프랑스 몽펠리에 소재)]에 컴파일링된 인간 접합 영역 서열로부터 선택되었다.

표 7

	인간 HC 생식계열	인간 HC 접합 영역 (J 유전자)	인간 LC 생식계열	인간 LC 접합 영역 (J 유전자)
AB1	IGHV1-46(대립유전자 1)	IGHJ4(대립유전자 1)	IGLV1-39(대립유전자 1)	IGKJ2(대립유전자 1)
AB3	IGHV3-23(대립유전자 1)	IGHJ4(대립유전자 1)	IGLV1-39(대립유전자 1)	IGKJ2(대립유전자 1)
AB4	IGHV1-46(대립유전자 1)	IGHJ4(대립유전자 1)	IGLV2-30(대립유전자 1)	IGKJ2(대립유전자 1)
AB9	IGHV1-46(대립유전자 1)	IGHJ4(대립유전자 1)	IGLV1-39(대립유전자 1)	IGKJ2(대립유전자 1)
AB11	IGHV3-48(대립유전자 1)	IGHJ4(대립유전자 1)	IGLV4-1(대립유전자 1)	IGKJ2(대립유전자 1)
AB18	IGHV1-46(대립유전자 1)	IGHJ4(대립유전자 1)	IGLV4-1(대립유전자 1)	IGKJ2(대립유전자 1)

[0295]

[0296] CDR은 AbM 정의(Dr. Andrew C. R. Martin의 웹사이트 www.bioinf.org.uk/abs/ for a table comparing CDR definitions에 대해서 참조)에 따라서 정의되었다. 대응하는 부모 및 서열에 대한 인간 생식계열 프레임워크(즉, VH 및 VL 내 비-CDR 잔기) 위치의 변경이 인간화 항체의 결합을 최적화시키는데 요구될 수도 있었다. 인간화 항체의 버전을 위한 서열은 서열번호 376 내지 421로서 제공된다.

[0297] AB1에 대해서, HC의 CDR2 중 Asn52(순차적 넘버링(sequential numbering)) 및 LC의 CDR2 중의 Asn54의 각각은 서열 및 입체형태에 기초하여 낮은 탈아미드화 가능성(a low potential for deamidation)을 갖는 것으로 결정되었다.

[0298] AB3에 대해서, HC의 CDR1 중 Asn31(순차적 넘버링), HC의 CDR2 중 Asn57, LC의 CDR1 중 Asn 28, 및 LC의 CDR2 중 Asn50의 각각은 서열 및 입체형태에 기초하여 낮은 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. HC의 CDR1 중 Trp33은 마찬가지로 용매-노출되는 것으로, 그리고 특히 스트레스 조건하에서 산화될 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. HC의 CDR3에서, 항체를 제작할 때, 마찬가지로 용매-노출됨에 따라서, 문제가 있을 수도 있는 CDR 내에 유리 Cys106가 있는 것이 결정되었다. 이 Cys 잔기는 Tyr, Ser 또는 Ala로의 변경이 권장되었다. 이들 변경된 항체의 결합의 유지가 시험된다. LC의 CDR2 중 Ile53은 용매-노출되는 것으로 결정되었고, 비-특이적 결합을 초래할 수 있었다. 이 Ile 잔기는 Ser로 변경되는 것이 제안되었다. 이 변경된 항체의 결합의 유지가 시험된다.

[0299] AB4에 대해서, HC의 CDR2 중 Asn52(순차적 넘버링) 및 LC의 CDR2 중 Asn58의 각각은 서열 및 입체형태에 기초하여 낮은 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. LC의 CDR1 내 서열 DGNT는, (서열 DG에서) 높은 아이

소아스파테이트 형성 잠재성뿐만 아니라 (서열 NT에서) 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었으므로 문제가 있는 것으로 결정되었다. 이 서열은 변경이 권장되었다.

[0300] AB9에 대해서, HC의 CDR1 중 Asn33(순차적 넘버링), 및 HC의 CDR2 내 Asn52 및 Asn59는 서열 및 입체형태에 기초하여 낮은 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. Asn54는 서열 및 입체형태에 기초하여 중간의 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. HC의 CDR2 내 NGG 서열은 탈아미드화에 이어서 아이소아스파테이트 형성을 위한 높은/중간의 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. 따라서, 이 아미노산 서열이 변경되도록 권장되었다. HC의 CDR3 내 유리 Cys106은, 항체를 제작할 때, 마찬가지로 용매-노출되는 것으로 결정되므로, 문제가 있을 수도 있다. 이 Cys 잔기는 Tyr, Ser 또는 Ala로의 변경이 제안된다. 이들 변경된 항체의 결합의 유지가 시험된다. HC의 CDR1 내 Arg28은 인간 항체에서 종종 발견되지 않는다. 이 잔기는 Thr로 변경되고 결합의 유지가 시험된다. AB 9에 대해서, LC의 CDR1 내 Trp32(순차적 넘버링)는 마찬가지로 용매-노출되는 것으로 결정되었고, 특히 스트레스 조건하에서 산화를 겪을 수 있었다. 동일 CDR 중 Leu24는 인간 항체에서 종종 발견되지 않는다. 이 잔기는 Arg로 변경되고 결합의 유지가 시험된다.

[0301] AB11에 대해서, HC의 CDR2 내 Asp54-Ser55(순차적 넘버링)는 아이소아스파테이트 형성을 위한 낮은 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. LC의 CDR2 내 Asn57은 서열 및 입체형태에 기초하여 낮은 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었다.

[0302] AB18에 대해서, HC의 CDR1에서의 Asn33 및 CDR-H2 Asn50(순차적인 넘버링)은 서열 및 입체형태에 기초하여 낮은 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. HC의 CDR2에 있어서, Asp-Pro(DP) 서열은 산성 조건하에 단편화를 받을 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. VL 도메인에서, LC의 CDR1에서의 Asn34 및 Asn37은 서열 및 입체형태에 기초하여 낮은 탈아미드화 가능성을 갖는 것으로 결정되었다. LC의 CDR3에서, Trp56은 마찬가지로 용매-노출된 것으로 결정되었고, 특히 스트레스 조건하에서 산화를 받을 수도 있었다.

[0303] 표 8은 인간화 VH 및 VL을 조합하기 위한 개략도를 도시한다. 인간화 버전의 어느 것도 키메라 mAb와 등가이지 않은 경우. 바람직한 쌍은 볼드체로 밑줄친 텍스트로 표시되어 있다.

표 8

부모	인간화 Ab #	VH (서열번호)	VL (서열번호)
AB1	AB1-1	376	380
	AB1-2	377	380
	<u>AB1-3</u>	377	381
	<u>AB1-4</u>	377	382
	<u>AB1-5</u>	377	383
	<u>AB1-6</u>	378	381
AB3	AB3-1	384	h21G5-L1 (선택적)
	<u>AB3-2</u>	385	388
	<u>AB3-3</u>	385	389
	<u>AB3-4</u>	386	388
	<u>AB3-5</u>	386	389
	AB3-6	387	388
	AB3-7	387	389
AB4	AB4-1	391	397
	AB4-2	392	397
	<u>AB4-3</u>	392	398
	<u>AB4-4</u>	393	398
	<u>AB4-5</u>	394	398
	AB4-6	395	398
	AB4-7	396	398
AB9	AB9-1	403	409
	AB9-2	404	409
	<u>AB9-3</u>	405	410
	<u>AB9-4</u>	405	411
	AB9-5	406	410
	AB9-6	406	411
	AB9-7	407	410
	AB9-8	407	411
	AB9-9	408	410
	AB9-10	408	411
AB11	AB11-1	412	414
	<u>AB11-2</u>	413	414
	<u>AB11-3</u>	413	415
AB18	AB18-1	416	420
	AB18-2	417	420
	AB18-3	417	420
	AB18-4	417	421
	AB18-5	418	420
	AB18-6	418	421
	AB18-7	419	420

[0304]

[0305]

표 8에 기재된 인간화 항체는 실시예 5에 본질적으로 기재된 바와 같이 제작되었고 발현되었다. FACS 검정법은 인간화 항체의 상대적인 항원 결합 강도를 결정하기 위하여 실시예 5에 본질적으로 기재된 바와 같이 수행되었다. 인간화 항체의 2종의 용량(1.5 μ g 또는 0.3 μ g)은 인간 CLDN6 또는 쫓과 CLDN6에 결합하기 위하여 시험되었는데, 이 단백질은 조작된 293T 클론에 의해 발현되었다. 검정법의 결과는 표 9에 제공된다.

표 9

인간화 Ab 지정	인간 CLDN6 (1.5 μ g Ab)	인간 CLDN6 (0.3 μ g Ab)	마우스 CLDN6
2nd Ab 단독	768.07	768.07	1061.72
64A-chim	224297.77	124463.44	170906.13
h64A	233932.53	93415.06	188577.77
SC27-108-chim	320381.33	150854.98	284326.77
AB1-Chim	364416.49	311923.02	513665.18
AB1-3	142182.2	141773.57	89292.21
AB1-4	197142.08	101763.71	75860.6
AB1-5	213233.57	137828.05	128498.45
AB1-6	227152.34	119699.97	77561.34
AB1-7	207009.91	79207.94	99740.72
AB1-8	209971.67	98785.97	121717.49
AB1-11	112923.25	64892.04	101386.62
AB3-chim	459373.03	267327.83	67927.47
AB3-2	395813.97	309318.89	31741.02
AB3-3	339510.79	250519.45	23038.44
AB3-4	55845.14	11641.7	1521.79
AB3-5	48550.83	13335.93	783.28
AB3-7	169209.42	105881.93	56071.82
AB3-8	151519.51	108419.64	21509.63
AB4-chim	326603.58	176289.63	3639.29
AB4-3	47760.08	14309.78	671.08
AB4-4	48975.26	14081.47	741.03
AB4-5	43385.34	16765.44	2003.95
AB4-6	29243.78	10841.68	14205.6
AB4-7	33342.17	19215.28	6635.91
AB4-8	77642.77	49310.15	4703.98
AB4-9	56854.11	37231.13	1778.41
AB4-10	77159.9	50809.2	2647.29
AB4-11	61204.92	37798.69	1227.86
AB4-12	86189.87	71121.12	1133.16
AB18-chim	135142.76	73775.39	57373.94
AB18-3	58948.59	30357.27	2512.77
AB18-4	54378.24	32424.7	4294.94
AB18-5	51871.17	29448.66	8191.13
AB18-6	58464.54	26883.47	3680.42
AB9-chim	72036.29	46694.71	6745.58
AB9-3	24649.43	9504.6	3175.17
AB9-4	34309.83	15331.51	1709.25
AB11-chim	3491.4	1671.35	5490.52
AB11-2	2557.3	1289.17	7160.15
AB11-3	2364.44	1009.7	5521.52

[0306]

[0307]

[0308]

FACS 검정법은 또한 표시된 암 세포주에 의해 발현되는 바와 같이 CLDN6에 대한 결합을 위하여 인간화 항체(1.5 μ g 또는 0.3 μ g에서)의 상대적인 항원 결합 강도를 결정하기 위하여 수행되었다. 검정의 결과는 표 10에 제공된다. 2차 Ab는 단독으로 음성 대조군으로서 사용되었다. 64A-chim, h64A 및 SC27-108-chim은 참조 항체로서 사용되었다. 대응하는 부모 항체(인간화 전의 항체)는 대조군으로서 사용되고 "chim"으로 지정된다.

표 10

인간화 Ab 지정	OVCA429 1.5µg	ARK2 1.5µg	ARK2 0.3µg	M202 1.5µg	M202 0.3µg
2 차 Ab 단독	885.77	1351.21	1351.21	638.83	638.83
64A-chim	140378.55	80449.93	66518.52	1456.2	628.72
h64A	161168.87	69118.48	90346.66	3093.69	2467.63
SC27-108-chim	54987.78	25522.86	62410.85	2293.1	742.74
AB1-Chim	176836.16	51913.52	58762.01	23377.33	9426.64
AB1-3	27535.69	10776.6	2829.25	1225.78	694.08
AB1-4	34551.99	10039.46	3641.11	970.7	697.98
AB1-5	54331.07	22353.67	7494.86	869.06	684.3
AB1-6	29949.91	7743.19	2816.15	880.4	1423.53
AB1-7	44711.89	11224.28	4443.54	876.24	611.15
AB1-8	65974.83	17642.9	5805.35	583.54	1886.84
AB1-11	시험 안됨	97659.62	53926.71	5079.26	978.76
AB3-chim	138190.1	29114.68	17055.33	1120.39	843.5
AB3-2	85941.69	33618.84	14656.49	1483.17	727.98
AB3-3	88679.61	54901.39	1156.25	801.56	749.95
AB3-4	2955.8	1459.46	1315.36	839.75	563.41
AB3-5	2951.18	2909.74	1275.51	713.46	611.66
AB3-7	시험 안됨	90420.04	35995.73	7841	1742.34
AB3-8	시험 안됨	23259.52	11856.48	1903.05	952.71
AB4-chim	64796.15	38447.83	19142.38	1343.31	1007.71
AB4-3	1155.95	1522.98	1192.96	708.25	984.95
AB4-4	1203.16	1398.82	1048.05	899.25	618.43
AB4-5	1351.27	1198.66	966.62	1203.98	653.41
AB4-6	시험 안됨	9842.52	3303.34	2520.88	1281.68

[0309]

AB4-7	시험 안됨	7563.59	2765.93	3322.65	1444.19
AB4-8	시험 안됨	7313.46	3118.74	1495.74	974.83
AB4-9	시험 안됨	7787.35	3058.96	1179.5	825.33
AB4-10	시험 안됨	20227.28	7212.1	1392.45	546.63
AB4-11	시험 안됨	9167.61	6392.04	895.77	549.19
AB4-12	시험 안됨	24221.65	9690.02	2015.4	1506.93
AB18-chim	25521.37	9149.19	3442.7	1048.6	895.4
AB18-3	2703.41	1210.4	1079.32	684.33	592.8
AB18-4	3220.08	1379.11	1134.22	1231.31	762.51
AB18-5	4273.83	1330.44	1313.83	1001.99	594.43
AB18-6	6753.92	1936.48	1393.53	914.2	865.43
AB9-chim	3569.69	4487.55	3508.75	1331.44	680.03
AB9-3	1257.3	1471.97	1139.54	1659.76	1111.31
AB9-4	1110.93	1553.6	1116.78	1149.55	625.38
AB11-chim	2440.63	1260.97	1315.28	973.48	610.05
AB11-2	2694.81	1937.51	1400.43	1766.07	872.68
AB11-3	2201.32	1541.47	1320.38	1134.3	940.92

[0310]

“chim” 은 항체의 사전-인간화 형태이다.

[0311]

시험관내 항원 결합 데이터에 기초하여, 3가지 인간화 항체가 추가의 시험 및 전개를 위하여 선택되었다. 항체는 AB1, AB3 및 AB4로부터 유래되었다.

[0312]

AB1, AB3 및 AB4의 인간화 버전의 생체내 결합 연구는, 실시예 6에 본질적으로 기재된 바와 같이, 방광암 세포주 UMUC4를 주사한 이종이식 마우스에서 수행되었다. 요약하면, UMUC4의 이종이식 모델은 6주령의 CD-1 무흉선 누드 마우스(Charles River Laboratories)에서 확립되었다. 종양이 150 내지 300mm³의 평균 크기에 도달한 후에, 마우스는 치료군으로 무작위화되었다. 인간화 항체는 정맥내 꼬리 정맥(IV) 주사 동안 1mg/ml의 작업 농도까지 식염수 용액으로 희석되었다. 종양 이종이식은 주당 3회 캘리퍼스로 측정하였고, 종양 용적(mm³)은 높이 × 폭 × 길이를 곱함으로써 결정되었다. 마우스는 2 내지 7주 동안 시험되었다. 연구의 종료 시에, 동물을 안락사

시키고 종양 조직을 절개하고 분할하여 바이오마커 분석을 위한 스냅-냉동 또는 포말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 조직으로서 저장하였다.

[0313] 이종이식 검정법의 결과는 도 15 내지 도 21에 도시되어 있다. 도 15는 인간화 AB3의 두 버전(AB3-2 및 AB3-4)에 대한 이종이식 검정 결과를 도시하는 한편, 이 치료는 10 mg/kg 투여된 Q4D와 연루되었다. 대조군은 비히클 대조군(PBS), 인간 IgG(10 mg/kg Q4D) 및 AB3의 컷과 버전(10 mg/kg Q4D)을 포함하였다. 도면에 도시된 바와 같이, 인간화 AB3-4는 35일의 치료 기간에 걸쳐서 종양 용적의 감소를 입증하였다. 도 16은, 2개의 추가의 대조(64A MSE 및 이의 키메라 버전(64A-CHIM))가 수행된 것을 제외하고 도 15에 도시된 실험과 동일한 치료에 대한 이종이식 검정법의 결과를 도시한다. 도 15에서와 같이, 도 16은 인간화 AB3-4에 의한 치료 시 종양 용적의 현저한 감소를 나타낸다.

[0314] 도 17은 인간화 AB1-5에 대한 이종이식 검정 결과를 도시한다. 대조군은 비히클 대조군(PBS), 인간 IgG(10 mg/kg Q4D) 및 AB1의 컷과 버전(10 mg/kg Q4D)을 포함하였다. 도 17에 도시된 바와 같이, 인간화 AB1-5로 처리된 마우스는 종양 용적의 현저한 감소를 입증하였다.

[0315] 도 18은 인간화 AB4-3에 대한 이종이식 검정 결과를 도시한다. 대조군은 비히클 대조군(PBS), 인간 IgG(10 mg/kg Q4D), 및 AB4의 컷과 버전(10 mg/kg Q4D)을 포함하였다. 인간화 AB4-3으로 치료된 마우스는 종양 용적의 현저한 감소를 입증하지 않았다.

[0316] 도 19 내지 도 21은 도 15 내지 도 18의 모두 4개의 인간화 항체가 시험된 이종이식 검정의 결과를 입증한다. 참조 CLDN6 항체의 마우스 및 키메라 버전은 대조군으로서 사용되었다. 도 19에 도시된 바와 같이, 인간화 AB3-4 및 AB1-5로 치료된 마우스는 종양 용적의 감소를 입증하였다. 도 20은 제55일까지의 시간 과정에 걸쳐서 종양 용적을 입증한다. 이 검정법에서의 마우스의 체중은 도 21에 도시되어 있다.

[0317] **실시예 10**

[0318] 인 실리코(*in silico*) 분석이 AB1, AB3 및 AB4의 상이한 서열로 수행되었다. 특히, 각 항체에 대해서, (a) 원래의 부모 클론, (b) 가장 가까운 마우스 생식계열 서열, (c) 가장 가까운 인간 생식계열 서열 및 (d) 인간화 서열에 대한 서열이 정렬되었다. 친화도 성숙을 받은 것으로 여겨진 아미노산은 별표로 표시되는 한편, 항체 데이터베이스 정보에 따른 그 위치에서 아미노산과는 상이한 아미노산이 해시태그로 표시된다. 각 서열에 대한 CDR은 박스 처리되었다. 이 분석에 기초하여, 몇 가지 인간화 항체가 표 10에 열거된 서열을 갖도록 제조될 것이다.

[0319] [표 10]

부모 클론	공통 서열 HC	공통 서열 LC
AB1	422	423
AB3	424	425
AB4	426	427

[0320] 이들 공통 서열에 의해 정의된 바와 같은 서열을 갖는 다수의 항체가 실시예 5에 본질적으로 기재된 바와 같이 제조되고 (실시예 5에 기재된 본질적으로 기재된 바와 같이) FACS를 통한 항원 결합을 위하여 시험관내에서 그리고 (실시예 6에 본질적으로 기재된 바와 같이) 마우스에서 종양 용적을 저감시키는 능력을 위하여 생체내에서 시험된다.

[0322] 본 명세서에 인용된 간행물, 특허 출원 및 특허를 비롯하여 모든 문헌은 마치 각 인용문헌이 참조에 의해 편입되는 것으로 개별적으로 그리고 구체적으로 나타내고 본 명세서에 그의 전문이 제시된 것과 같은 정도로 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

[0323] 본 개시내용을 기술하는 맥락에서(특히 이하의 청구범위의 맥락에서) 단수 용어 및 유사한 지시대상의 사용은, 달리 본 명세서에서 나타내거나 또는 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 단수와 복수 둘 다를 포괄하도록 해석되어야 한다. 용어 "포함하는"(comprising), "갖는", "포함하는"(including) 및 "함유하는"은 달리 언급되지 않는 한 제약을 두지 않는 용어(즉, "을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님"을 의미)로서 해석되어야 한다.

[0324] 본 명세서에서의 수치의 범위의 언급은, 마치 본 명세서에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에서 각 별개의 값 및 종점이 편입되고, 달리 본 명세서에서 나타내지 않는 한, 그 범위 및 각 종점 내에 들어가는 각 별개

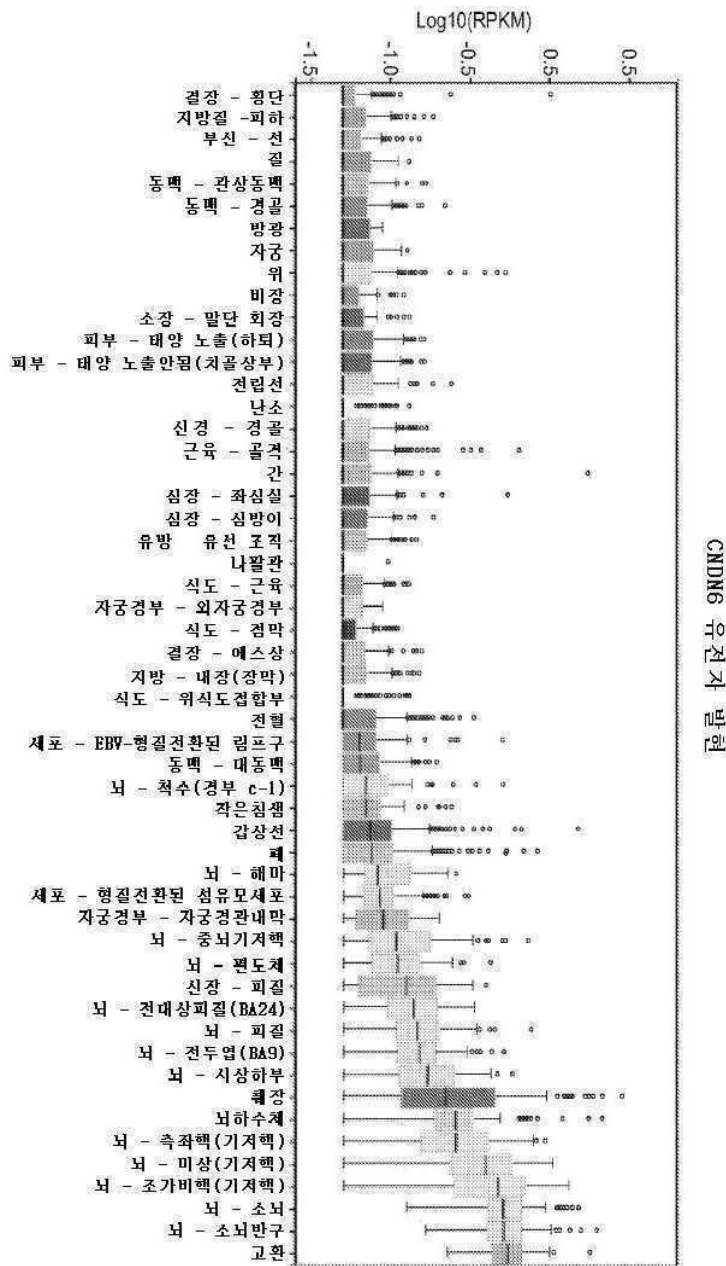
의 값을 개별적으로 언급하는 약기 방법으로서 단지 역할하는 것으로 의도된다.

[0325] 본 개시내용에 기재된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 나타내거나 또는 달리 명백하게 문맥에 의해 모순되지 않는 한 임의의 적합한 수순으로 수행될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 임의의 모든 예 또는 각종 용어(예컨대, "와 같은")의 사용은, 본 개시내용을 더욱 잘 예시하기 위한 것일 뿐, 달리 청구되지 않는 한 본 개시내용의 범위에 대한 제한을 제기하지 않는다. 명세서에서의 용어는 본 개시내용의 실시예에 대해서 필수로서 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

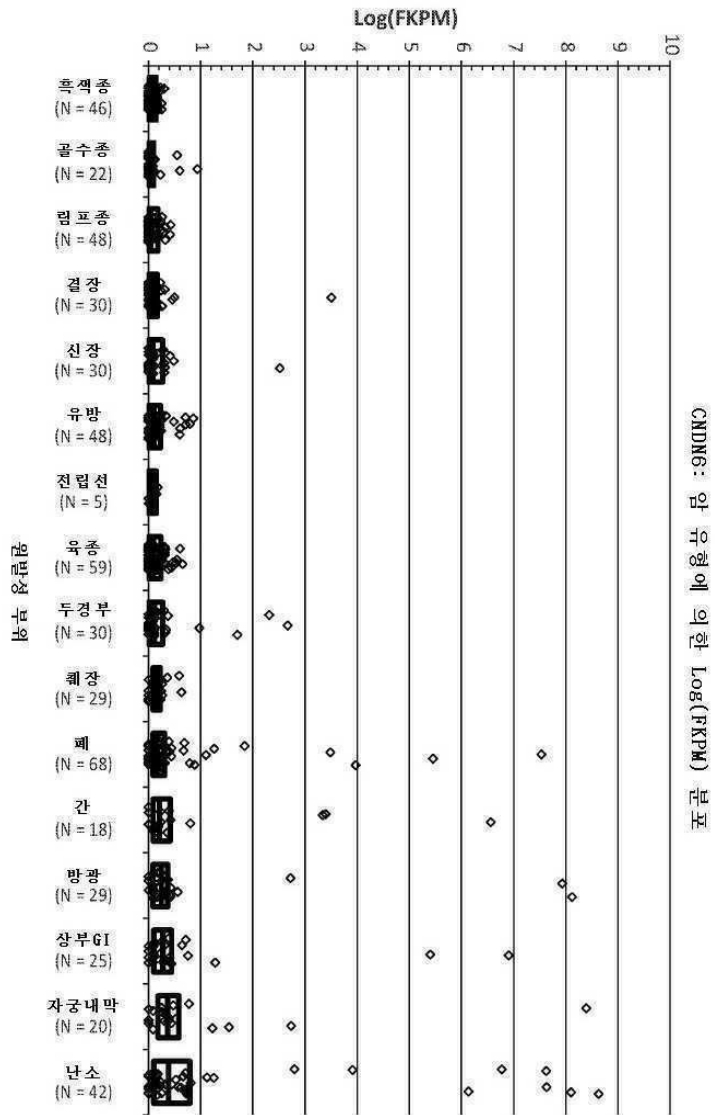
[0326] 본 개시내용을 수행하기 위하여 본 발명자들에 공지된 최량의 형태를 비롯하여 본 개시내용의 바람직한 실시형태가 본 명세서에서 설명되어 있다. 앞서의 설명을 읽을 때 이들 바람직한 실시형태의 변형예가 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명자들은 적합하게는 당업자가 이러한 변형예를 이용할 것을 예상할 것이고, 본 발명자들은 본 개시내용이 본 명세서에 구체적으로 기재된 바와 같은 것 이외에 달리 시행될 것을 의도한다. 따라서, 본 개시내용은 적합한 법에 의해 허용되는 바와 같이 본 명세서에 첨부된 청구범위에 기재된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 게다가, 모든 가능한 이의 변형예에서 위에서 기재된 요소의 임의의 조합이 본 명세서에서 달리 나타내지 않거나 또는 달리 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한 본 개시내용에 의해 포괄된다.

도면

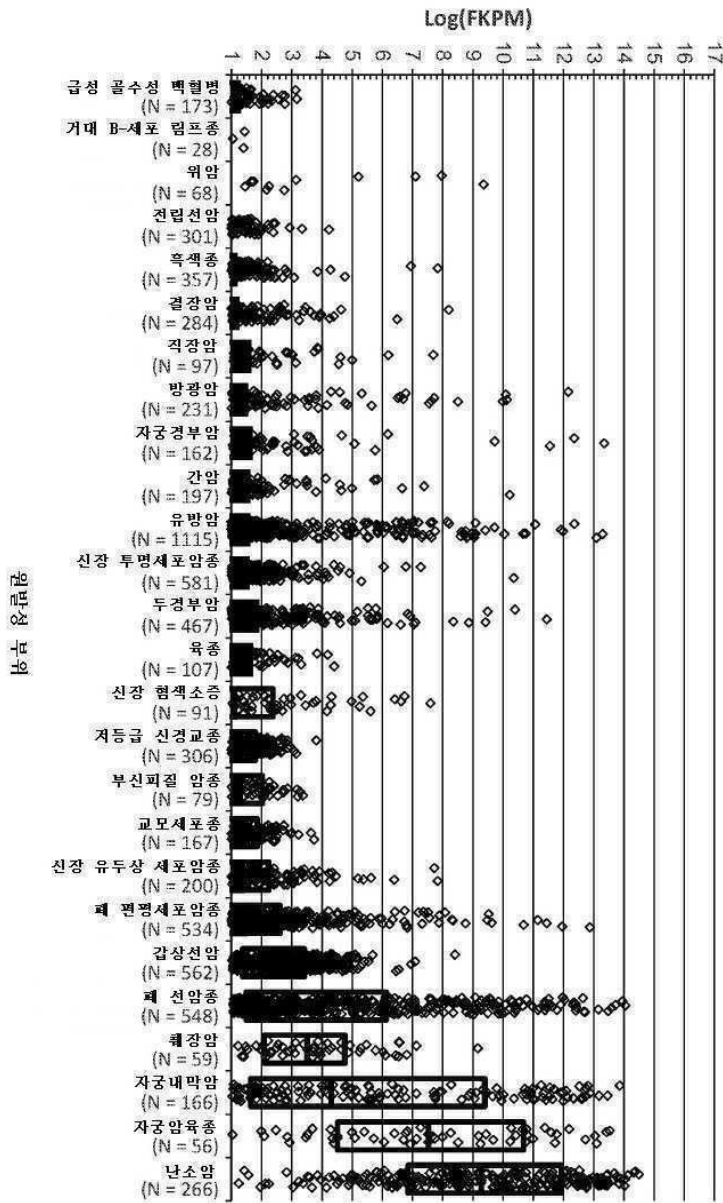
도면1



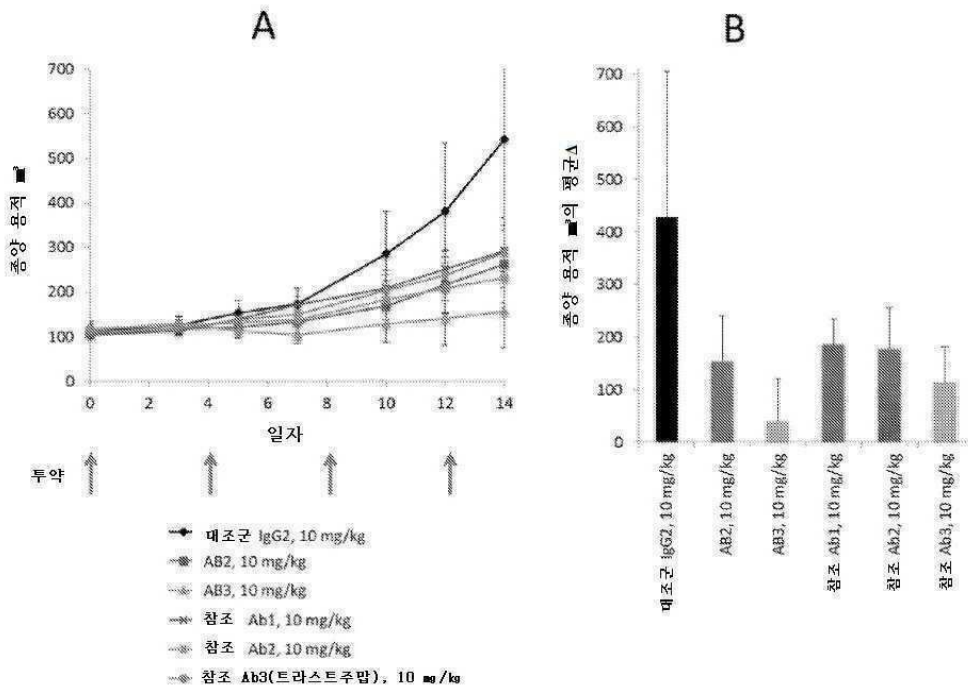
도면2



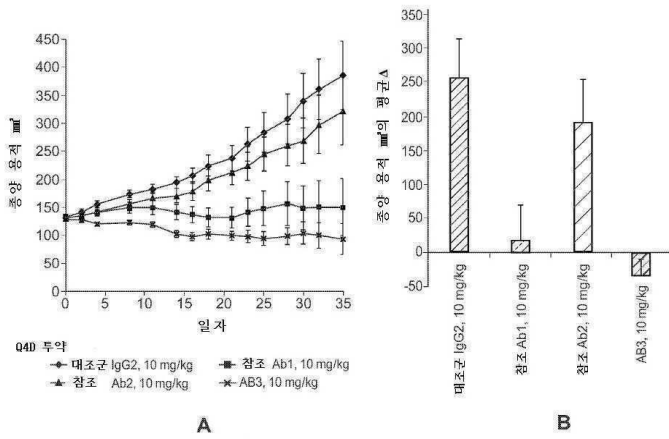
도면3



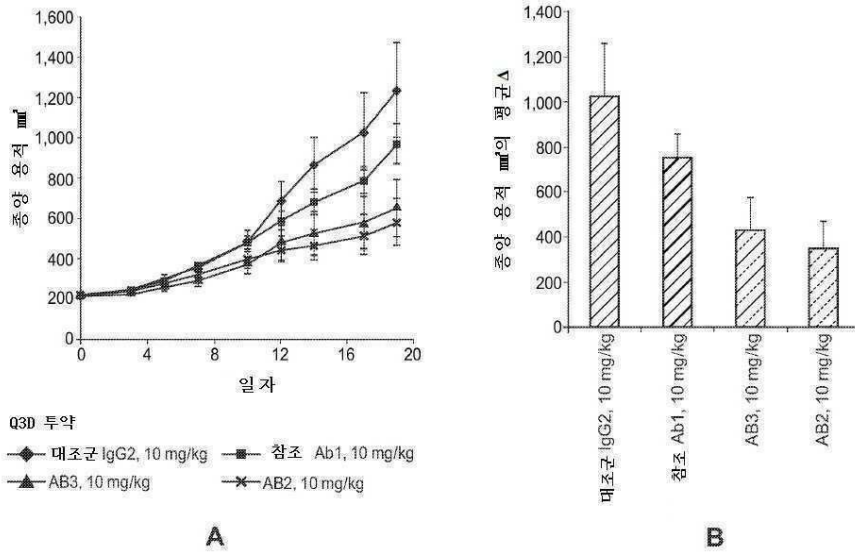
도면6



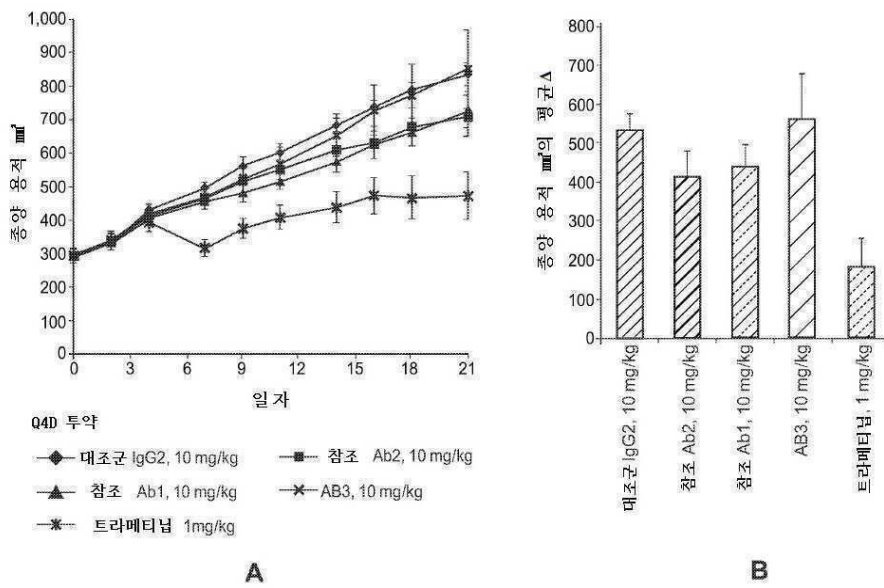
도면7



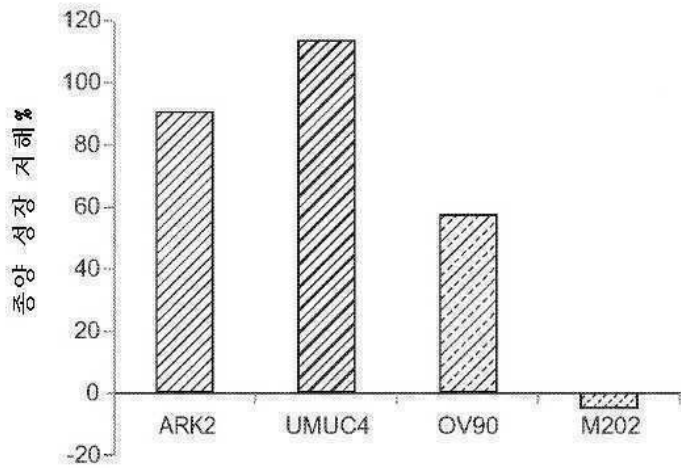
도면8



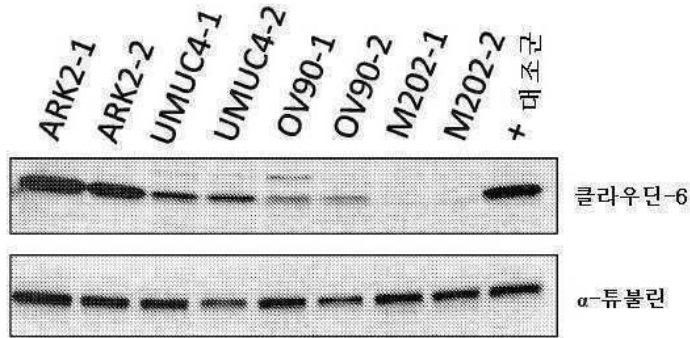
도면9



도면10

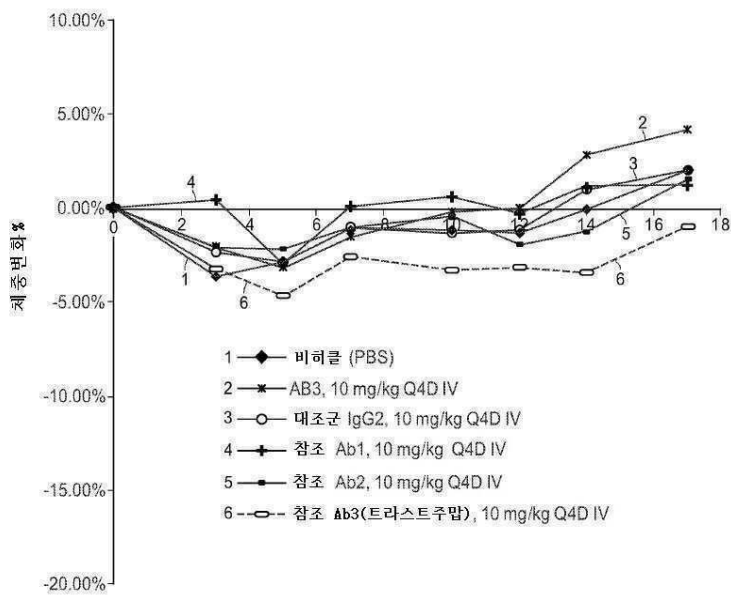


A

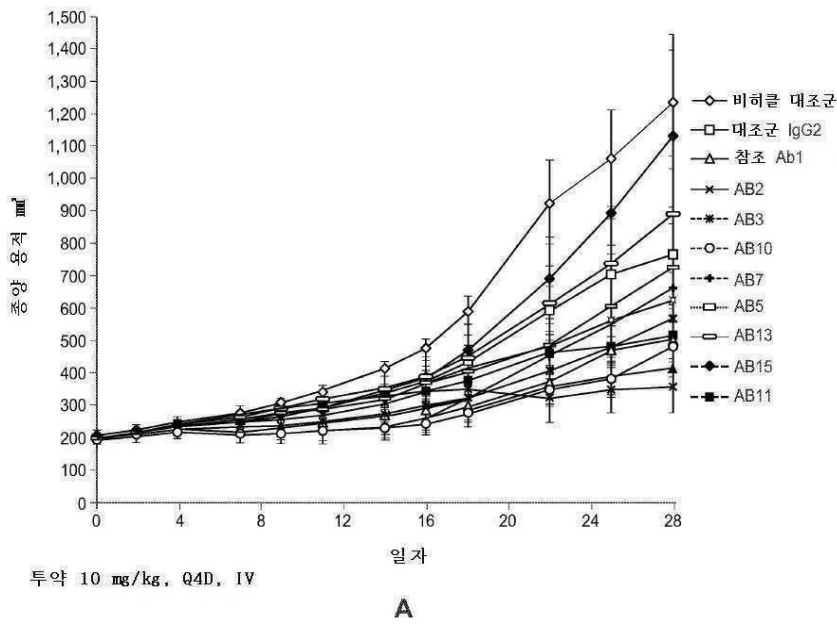


B

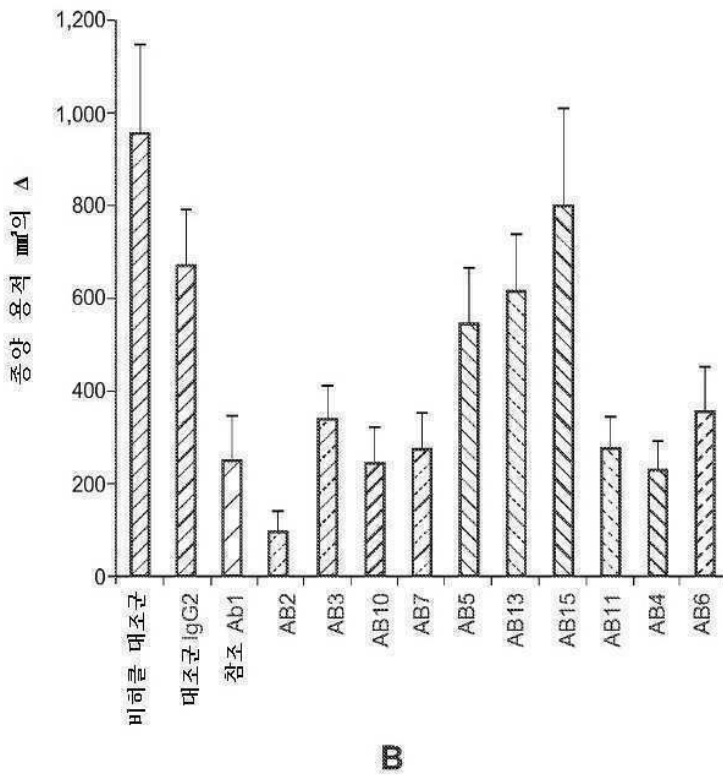
도면11



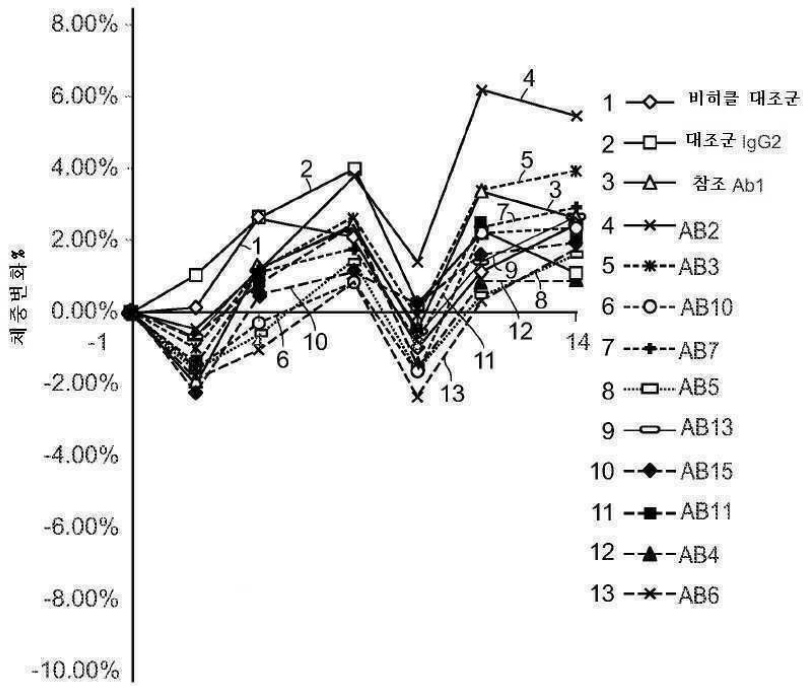
도면12a



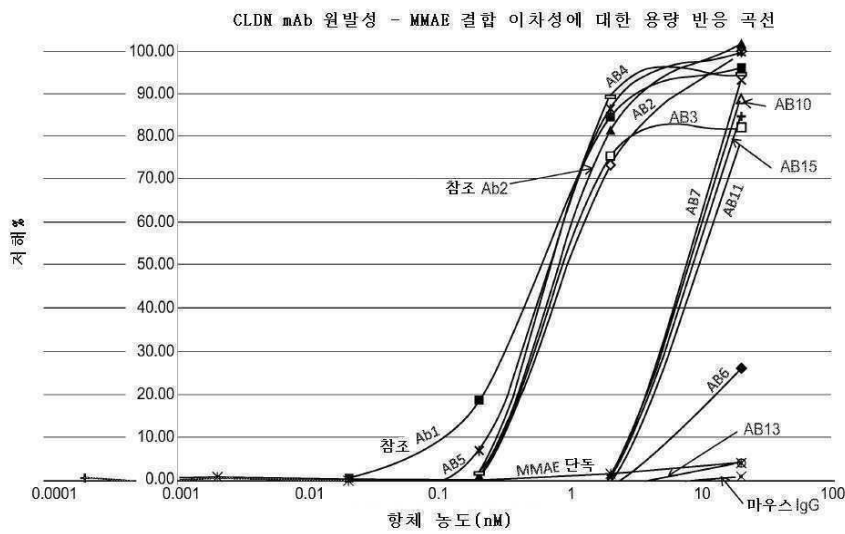
도면12b



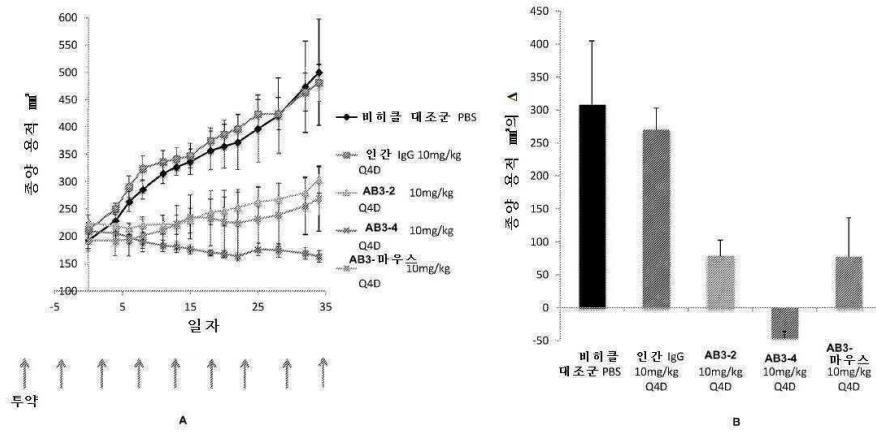
도면13



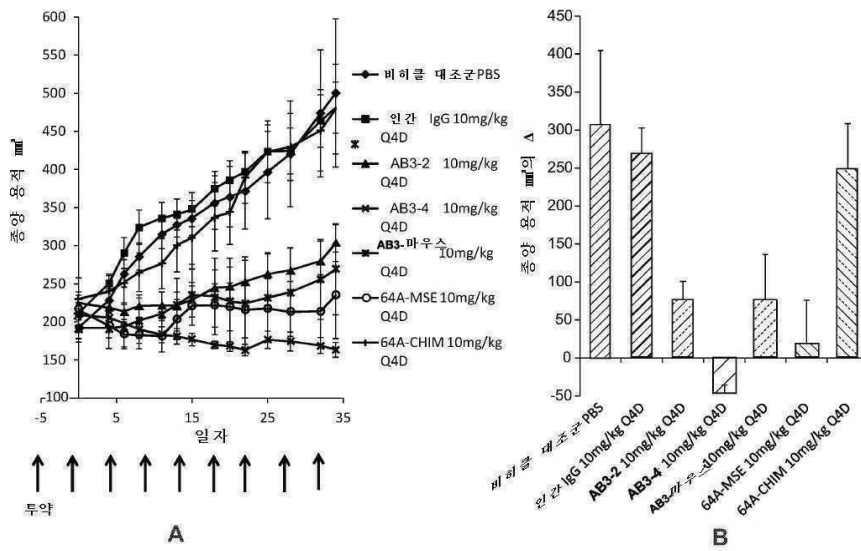
도면14



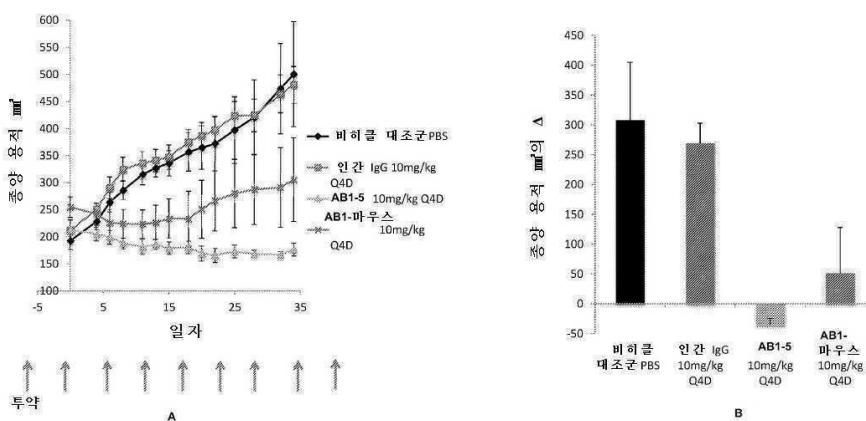
도면15



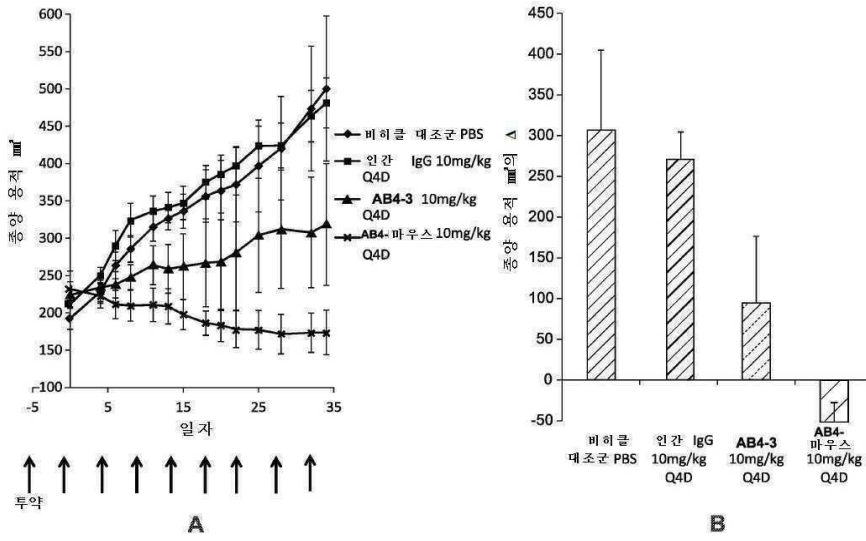
도면16



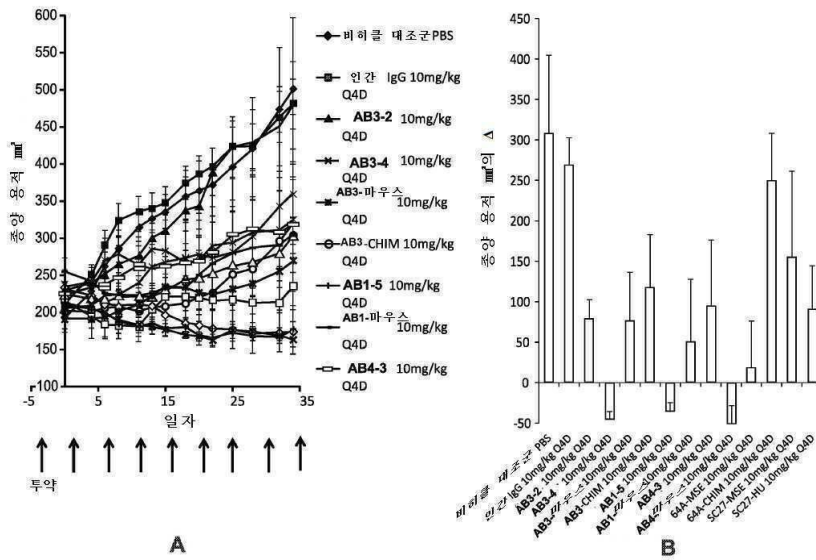
도면17



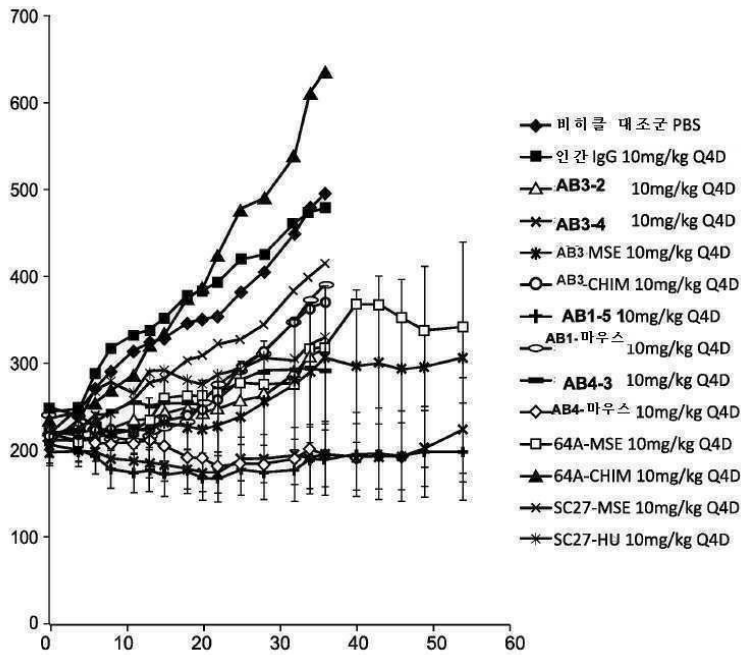
도면18



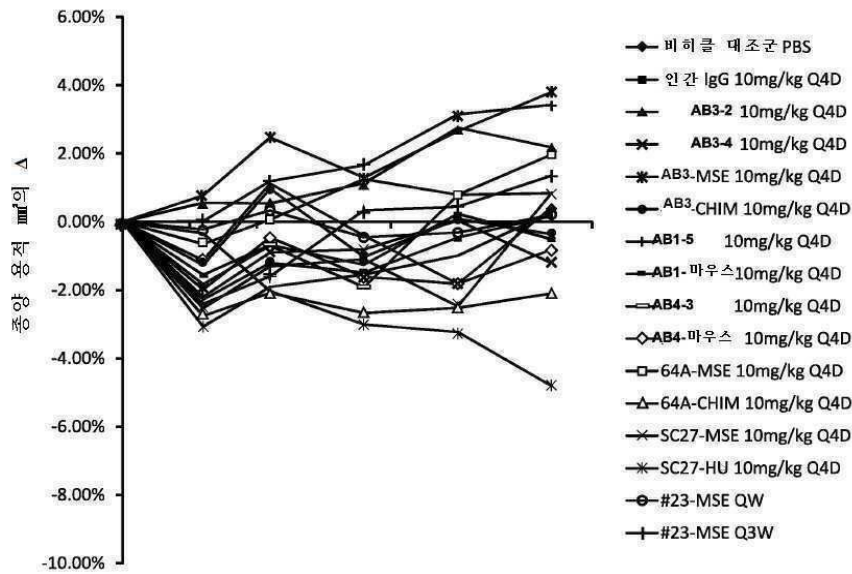
도면19



도면20



도면21



서열 목록

- <110> THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
- <120> CLAUDIN6 ANTIBODIES AND METHODS OF TREATING CANCER
- <130> IPP20-108-D1
- <150> US 62/560,143
- <151> 2017-09-18
- <160> 489
- <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <300><308> NCBI / NP_067018.2
 <309> 2017-06-04
 <313> 1-220
 <400> 1

Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu
 35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

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

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu
 85 90 95

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
 100 105 110

Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
 115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile
 130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
 180 185 190

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
 195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215 220

<210> 2
 <211> 23
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 2

Trp Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala
 1 5 10 15

Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 20

<210> 3
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu
 1 5 10

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu

1 5 10
 <210> 5
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <300><308> NCBI / NP_001297.1
 <309> 2017-07-10

<313> 1-220

<400> 5

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

1 5 10 15

Trp Leu Gly Thr Ile Val Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val Ser

20 25 30

Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Ile Thr Ser Gln Asn Ile Trp Glu Gly

35 40 45

Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Ile Val Val Ala Ile Leu Leu Ala Ala Phe Gly Leu Leu Val

85 90 95

Ala Leu Val Gly Ala Gln Cys Thr Asn Cys Val Gln Asp Asp Thr Ala

100 105 110

Lys Ala Lys Ile Thr Ile Val Ala Gly Val Leu Phe Leu Leu Ala Ala

115 120 125

Leu Leu Thr Leu Val Pro Val Ser Trp Ser Ala Asn Thr Ile Ile Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Gly Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Gln Leu Leu Gly

165 170 175

Gly Ala Leu Leu Cys Cys Ser Cys Pro Pro Arg Glu Lys Lys Tyr Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

<210> 6

<211> 209

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <300><308> NCBI / NP_001296.1
 <309> 2017-07-10
 <313> 1-209
 <400> 6

Met Ala Ser Met Gly Leu Gln Val Met Gly Ile Ala Leu Ala Val Leu
 1 5 10 15

Gly Trp Leu Ala Val Met Leu Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val
 20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Val Thr Ser Gln Thr Ile Trp Glu
 35 40 45

Gly Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

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

Arg Ala Leu Val Ile Ile Ser Ile Ile Val Ala Ala Leu Gly Val Leu
 85 90 95

Leu Ser Val Val Gly Gly Lys Cys Thr Asn Cys Leu Glu Asp Glu Ser
 100 105 110

Ala Lys Ala Lys Thr Met Ile Val Ala Gly Val Val Phe Leu Leu Ala
 115 120 125

Gly Leu Met Val Ile Val Pro Val Ser Trp Thr Ala His Asn Ile Ile
 130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Ser Gly Gln Lys Arg Glu Met
 145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Asn Cys Pro Pro Arg Thr Asp Lys Pro
 180 185 190

Tyr Ser Ala Lys Tyr Ser Ala Ala Arg Ser Ala Ala Ala Ser Asn Tyr
 195 200 205

Val

<210> 7

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NP_066192.1

<309> 2017-04-15

<313>

1-217

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Leu

85 90 95

Val Ala Ile Thr Gly Ala Gln Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Glu Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Leu Val Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile

130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Leu Lys Arg Glu Leu

145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Met Leu

165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Pro Pro Gln Val Glu Arg
 180 185 190
 Pro Arg Gly Pro Arg Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Ser Arg Ser Gly Ala
 195 200 205

Ser Gly Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val
 210 215

<210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 8

Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr
 1 5

<210> 9
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 9

Ser Thr Ser
 1

<210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400>

> 10

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu Thr
 1 5

<210> 11
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 12

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr

1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

1 5

<210> 15

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 15

Asn Ala Lys

1

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 16

Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr

1

5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp

1

5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 18

Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr

1

5

10

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys

1 5
 <210> 20
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 20

Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

1 5
 <210> 21
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 21

Asn Ala Lys

1
 <210>
 > 22
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 22

Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr

1 5
 <210> 23
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 23

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp

1 5

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 24
Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr

1 5 10
<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 25
Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys

1 5
<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 26
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10
<210> 27
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 27
Lys Val Ser

1
<210> 28

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 28
 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 29
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 29

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr
 1 5

<210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <400> 30

Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr
 1 5

<210> 31
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <400> 31

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 32
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 33

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 33

Lys Val Ser

1

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 34

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 35

Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr Ile

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr

1 5

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

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

1 5 10

<210> 39

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 39

Trp Ala Ser

1

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 40

Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 41

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile

1 5

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210

> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5
 <210> 45
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 45
 Ser Thr Ser
 1
 <210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 46
 His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr
 1 5

 <210> 47
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 47
 Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
 1 5
 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 48
 Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
 1 5
 <210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 49

Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 50

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 51

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 51

Lys Val Ser

1

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 52

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 53
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr
1 5
<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 54
Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser
1 5
<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 55
Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 56
Gln Thr Ile Gly Thr Trp
1 5
<210> 57
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 57

Ala Ala Ala

1

<210> 58

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 58

Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 59

Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr Asn

1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 60

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 61
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys
1 5 10

<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 62
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 63
Lys Val Ser
1
<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 64
Ser Gln Ile Thr His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 65
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser

1 5
<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 66
Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro

1 5
<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 67
Thr Arg Gly Leu Trp Ser Ser Phe Ala Tyr

1 5 10
<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 68
Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr

1 5 10
<210> 69
<211>
3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 69

Leu Ala Ser
1

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 70

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 71

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 72

Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile

1 5

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 73

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

1 5 10

<210> 74

<211> 6

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400

> 74

Gln Asp Ile Gly Gly Asn

1 5

<210> 75

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 75

Ser Thr Ser

1

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 76

Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 78

Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 79

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 79

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

1 5 10

<210> 80

<211> 7

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 80

Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr

1 5

<210> 81

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 81

Arg Thr Ser

1

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 82
 Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro Leu Thr
 1 5

<210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 83

Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr Leu
 1 5

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 84

Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr
 1 5

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 85

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

1 5 10 15

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 86

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 87

Ala Ala Ser

1

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 88

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 89

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala

1 5

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 90

Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 91
 <211> 13
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 91
 Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 92
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 92
 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
 1 5 10
 <210> 93
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <
 400> 93
 Trp Ala Ser
 1
 <210> 94
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 94
 His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
 1 5
 <210> 95

<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 95

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
1 5

<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 96
Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile
1 5

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 97
Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr
1 5 10

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 98
Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe
1 5 10

<210> 99

<211> 3

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 99
Ala Ala Ser
1
<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 100
Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Leu Thr
1 5
<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 101
Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser Ala
1 5

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 102
Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr
1 5
<210> 103
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 103

Thr Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 104

Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 105

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 105

Ser Thr Ser

1

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 106

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 107

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp

1 5

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 108

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 109

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 109

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

1 5 10

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 110

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 111

Trp Ala Ser

1
 <210> 112
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 112
 His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr

1 5
 <210> 113
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 113
 Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn

1 5
 <210> 114
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 114
 Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser

1 5
 <210> 115
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 115

Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 116

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 117

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 117

Trp Ala Ser

1

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 118

His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr

1 5

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 119

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 120
Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr

1 5
<210> 121
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 121
Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr

1 5 10 15
<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 122
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10
<210> 123

<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 123
Lys Val Ser

1
<210> 124
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 124

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 125

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr

1 5

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 126

Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr

1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 127

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 128

Gln Gly Ile Arg Gly Asn

1 5

<210> 129

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 129

Ser Thr Ser

1

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 130

Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

> 131

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala

1 5

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 132

Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr

1 5

<210> 133

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 133

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

1 5 10

<210> 134

<211

> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 134

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 135

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 136

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 138

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 139

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

<400> 141
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 142

<211> 112

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 142

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

<400> 144

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

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

<210> 145

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 145

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

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

85 90 95
 Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 146

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 146

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95
 Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 147

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 147

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 148

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 148

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 149

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 149

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Thr Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 150

<211> 107

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 150

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Arg Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 151
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <
 400> 151
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ala Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 152

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ile

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 153

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 154

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 154

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

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 155
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 155
 Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Arg Gly
 1 5 10 15
 Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

115

<210> 156
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 156
 Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile

Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105
 <210> 157
 <211> 118
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 157

Glu Val Lys Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Arg Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 158

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 158

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 159

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 159

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

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Met His Leu Ser Asn Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Phe Cys

85 90 95
 Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp

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

115 120
 <210> 160

<211> 111
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<
 400> 160

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Val Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110
 <210> 161

<211> 120
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 161

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Val Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

Met Ala Leu Ala Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 162

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 162

Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 164

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 165

<211

> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 165

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

<400> 167
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 168

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

<400> 170
 Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 171
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 171
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Thr Met Asn Trp Val Lys Arg Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Leu Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr
 100 105 110

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

<210> 172

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 172

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 173

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 173

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

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

 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ala
 115
 <210> 174
 <211> 107
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 174
 Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Gly Asn
 20 25 30
 Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Ile Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<400> 176

Met Ala Ser Thr Gly Leu Gln Ile Leu Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Ala Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val
 20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Met Val Trp Glu
 35 40 45

Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys
 50 55 60

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

Arg Ala Leu Cys Val Val Thr Leu Leu Ile Val Leu Leu Gly Leu Leu
 85 90 95

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Arg Asn
 100 105 110

Ser Lys Ser Arg Leu Val Leu Ile Ser Gly Ile Ile Phe Val Ile Ser
 115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ser Ile Ile
 130 135 140

Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Asp Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Ala Cys Ser Ser Gly Gly Thr Gln Gly
 180 185 190

Pro Arg His Tyr Met Ala Cys Tyr Ser Thr Ser Val Pro His Ser Arg
 195 200 205

Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215

<210> 177

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 177

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

<210> 178

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 178

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

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

50 55 60

Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala

65 70 75 80

Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu

85 90 95

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

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

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

<210> 179
 <211> 322
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 179
 Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys
 1 5 10 15
 Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr
 20 25 30
 Gly Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys
 35 40 45
 Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
 50 55 60
 Cys Ala Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly
 65 70 75 80
 Cys Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 180

Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr
 20 25 30

Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys
 35 40 45

Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr
 50 55 60

Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Ala
 65 70 75 80

Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Ala Thr
 85 90 95

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Ala
 100 105 110

Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala
 115 120 125

Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys
 130 135 140

Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr
 145 150 155 160

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr
 165 170 175

Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr
 180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys
 195 200 205

Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly

210 215 220
 Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys
 225 230 235 240
 Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys
 245 250 255
 Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys
 260 265 270
 Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys
 275 280 285
 Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr
 290 295 300

Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala
 325 330 335
 Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys
 340 345 350

<210> 181
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 181

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

<400> 183
 gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
 atcacctgca gtgtcagctc aagtataagt tccagcaact tgcactggta ccagcagaag 120
 tcaggaacct cccccaaact ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180

 gttcgttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag caacatggag 240
 gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccaca cacgttcgga 300
 ggggggacca agctggaaat aaaa 324

<210> 184

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 184
 caggtccaaa tgcagcagtc tggagctgag ctggttaaggc ctgggacttc agtgaagtg 60
 tcctgcaagg ctctggata cgccttcaact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg 120

 cctggacagg gccttgagtg gattggactg attaatcctg gaagtgggtg tactaattac 180
 aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccac cactgcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgatgac tctgcggttt atttctgtgc aagacgttcc 300
 cctctagga gttggatcta ctatgcttac gacggtgttg cttactgggg ccaagggact 360
 ctggtcactg tcctgca 378

<210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 185

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

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 186

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Ser Pro Leu Gly Ser Trp Ile Tyr Tyr Ala Tyr Asp Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 187

<211> 645

<212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 187

gatatgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaaa tagcgtcagt 60
 ctttctgca gggccagcca aagtattggc ggtaacctac actggtatca acaaaaatca 120

catgagtctc caagcttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatcccctec 180
 aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttactctca gtatcaacag tgtggagact 240
 gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggccttacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggcagat gctgcaccaa ctgiatecat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gtttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

tfgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttca ccaattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 188
 <211> 1335
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 188

gacgtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctctgaaac cttctcagac tctgtccctc 60
 acctgttctg tactggcga ctccatcacc agtgattact ggagctggat cggaaattc 120
 ccaggaata gacttgagta catggggtac gtaagctaca gtggtagcac ttactacaat 180
 ccatctctca aaagtgaat ctccatcacc cgagacacat ccaagaacca gtactacctg 240

gatttgaatt ctgtgactac tgaggacaca gccacatatt actgtgcaa ctgggacggt 300
 gattactggg gccaaggac tctggtcact gtctcttcag cagctaaaac aacagcccca 360
 tcggtctatc cactggcccc tgtgtgtgga gatacaactg gctcctcggg gactctagga 420
 tgcttggtca agggttattt cctgagcca gtgacctga cctggaactc tggatccctg 480
 tccagtgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac cctcagcagc 540
 tcagtgactg taacctcgag cacctggccc agccagtcca tcacctgcaa tgtggccccc 600
 ccggcaagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgagccca gagggccccc aatcaagccc 660

tgctctccat gcaaatgccc agcacctaac ctcttgggtg gaccatccgt cttcatcttc 720

cctccaaaga tcaaggatgt actcatgatic tcctgagcc ccatagtcac atgtgtggtg 780
 gtggatgtga gcgaggatga cccagatgtc cagatcagct ggtttgtgaa caacgtggaa 840
 gtacacacag ctacagacaca aacctataga gaggattaca acagtactct cgggttggtc 900
 agtgcctcc ccatccagca ccaggactgg atgagtggca aggagttaa atgcaaggtc 960
 aacaacaaag acctcccagc gcccatcgag agaaccatct caaaaccaa agggtcagta 1020
 agagctccac aggtatatgt ctgctcca ccagaagaag agatgactaa gaaacaggtc 1080

actctgacct gcatggtcac agacttcatg cctgaagaca ttacgtgga gtggaccaac 1140
 aacgggaaaa cagagctaaa ctacaagaac actgaaccag tcttgactc tgatggttct 1200
 tacttcatgt acagcaagct gagagtggaa aagaagaact gggaggaaag aaatagctac 1260
 tcctgttcag tggccacga ggtctgcac aatcaccaca cgactaagag cttctcccg 1320
 actccgggta aatga 1335

<210> 189
 <211> 8806
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 189

aatgtagtct tatgcaatac tctttagtc ttcaacatg gtaacgatga gttagcaaca 60
 tgccctaca ggagagaaaa agcacctgc atcccattg gtggaagtaa ggtggtacga 120
 tcgtgctta ttaggaaggc aacagacggg tctgacatgg attggacgaa cactgaatt 180
 gccgattgc agagatattg tatttaagt cctagctcga tacataaacg ggtctctctg 240
 gttagaccag atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaaccac tgcttaagcc 300
 tcaataaagc ttgccttag tgctcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg 360
 taactagaga tcctcagac ccttttagtc agtgtgaaa atcttagca gtggcggccg 420

aacagggact tgaagcgaa agggaaacca gaggactct ctcgacgcag gactcggctt 480
 gctgaagcgc gcacggcaag aggcgagggg cggcgactgg tgagtacgc aaaaatttg 540
 actagcggag gctagaagga gagagatggg tgcgagagcg tcagtattaa gcgggggaga 600
 attagatcgc gatgggaaaa aattcgggta agccagggg gaaagaaaa atataatta 660
 aaacatatag tatgggcaag caggagcta gaacgattcg cagttaatcc tggcctgta 720
 gaaacatcag aaggctgtag acaaaactg ggacagctac aaccatcct tcagacagga 780
 tcagaagaac ttagatcatt atataataca gtagcaacc tctattgtgt gcatcaaagg 840

atagagataa aagacaccaa ggaagcttta gacaagatag aggaagagca aaacaaaagt 900
 aagaccaccg cacagcaagc ggccgctgat cttcagacct ggaggaggag atatgagga 960
 caattggaga agtgaattat ataaatataa agtagtaaaa attgaacat taggagtagc 1020
 accaccaag gcaaagagaa gagtggtgca gagagaaaaa agagcagtgg gaataggagc 1080
 ttgttcctt gggttcctgg gacgacagg aagcactatg ggcgcagcgt caatgacgt 1140
 gacggtacag gccagacaat tattgtctgg tatagtgcag cagcagaaca atttgctgag 1200
 ggctattgag gcgcaacagc atctgttgca actcacagtc tggggcatca agcagctcca 1260

 ggcaagaatc ctggctgtgg aaagatacct aaaggatcaa cagctcctgg ggatttgggg 1320
 ttgctctgga aaactcattt gcaccactgc tgtgccttgg aatgctagtt ggagtaataa 1380
 atctctgga cagatttga atcacacgac ctggatggag tgggacagag aaattaacaa 1440
 ttacacaagc ttaatacact ccttaattga agaatcgaa aaccagcaag aaaagaatga 1500
 acaagaatta ttggaattag ataaatgggc aagtttggg aattggttta acataacaaa 1560
 ttggctgtgg tatataaat tattcataat gatagtagga ggcttggtag gtttaagaat 1620
 agtttttgc tacttttcta tagtgaatag agttaggcag ggatattcac cattatcgtt 1680

 tcagaccac ctccaaccc cgaggggacc cgacaggccc gaaggaatag aagaagaagg 1740
 tggagagaga gacagagaca gatccattcg attagtgaac ggatctcgac ggtatcggtt 1800
 aacttttaa agaaaagggg ggattggggg gtacagtgca ggggaaagaa tagtagacat 1860
 aatagcaaca gacatacaa ctaaagaatt acaaaaacaa attacaaaa ttcaaaattt 1920
 tccgataagc ttgggagttc cgcgttacet aacttacggt aatggcccg cctggctgac 1980
 cgcccaacga cccccccca ttgacgtcaa taatgacgta tgttccata gtaacgcaa 2040
 tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg gtaactgcc cacttggcag 2100

 tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc ccctattga cgtcaatgac ggtaaatggc 2160
 ccgctggca ttatgccag tacatgacct tatgggactt tcctacttgg cagtacatct 2220
 acgtattagt catcgttatt accatggtga tgcggttttg gcagtacatc aatgggcgtg 2280
 gatagcgtt tgactcacgg ggatttccaa gtctccacc cattgacgtc aatgggagtt 2340
 tgttttgca ccaaaatcaa cgggactttc caaaatgtcg taacaactcc gccccattga 2400
 cgcaaatggg cggtaggctg gtacgggtgg aggtctatat aagcagagct cgtttagtga 2460
 accgtcagat cgctggaga cgccatccac gctgttttga cctccataga agacaccgac 2520

 tctagaacta gtggatcccc cgggctgcag gaattcgtcg actggatccg gtaccgagga 2580
 gatctgccg cgcatcgcc ggccgcccag atctcaagct taactagtta gcggaccgac 2640
 cggtacgagg ccgctcgaga tgagcggggg cgaggagctg ttcgcccga tcgtgccctg 2700

gctgatcgag ctggacggcg acgtgcacgg ccacaagttc agcgtgcgcg gcgagggcga 2760
gggcgacgcc gactacggca agctggagat caagttcadc tgcaccaccg gcaagctgcc 2820
cgtgccctgg cccaccctgg tgaccacct ctgctacggc atccagtget tgccecgta 2880
ccccgagcac atgaagatga acgacttctt caagagcgcc atgcccgagg gctacatcca 2940

ggagcgcacc atccagtcc aggacgacgg caagtacaag acccgggcg aggtgaagtt 3000
cgagggcgac accctggtga accgcatega gctgaagggc aaggacttca aggaggacgg 3060
caacatcctg ggccacaagc tggagtacag cttcaacagc cacaacgtgt acatccgcc 3120
cgacaaggcc aacaacggcc tggaggctaa cttcaagacc cgccacaaca tcgagggcgg 3180
cggcgtgcag ctggccgacc actaccagac caacgtgccc ctgggcgacg gccccgtgct 3240
gatccccatc aaccactacc tgagactca gaccaagatc agcaaggacc gcaacgaggc 3300
ccgcgaccac atggtgctcc tggagtctt cagcgctgc tgccacacc acggcatgga 3360

cgagctgtac aggtccggac tcagataagt ttaaaccga tatcatcadc tagggcggcc 3420
aattccgcc ctctcccc ccctaactt actggccgaa gccgcttga ataaggccgg 3480
tgtgcgtttg tctatatgtt atttccacc atattgccgt cttttggcaa tgtgaggcc 3540
cggaaacctg gcctgtctt cttgacgac attcctaggg gtctttccc tctcgccaaa 3600
ggaatgcaag gtctgttga tgctgtgaag gaagcagttc ctctggaagc ttcttgaaga 3660
caaacacgt ctgtagcgac ctttgcagg cagcggaaacc cccacctgg cgacaggtgc 3720
ctctcggcc aaaagccacg tgtataagat acacctgca aggcggcaca acccagtgc 3780

cacgttgtga gttggatagt tgtgaaaga gtcaaaggc tctcctcaag cgtattcaac 3840
aagggctga aggatgccca gaaggtacc cattgtatgg gatctgatct gggcctcgg 3900
tgacatgct ttacatggt ttagtcgagg ttaaaaaaac gcttaggcc cccgaaccac 3960
ggggacgtgg ttttctttg aaaaacacga tgataagctt gccacaacc acaaggagac 4020
gaccttccat gaccgagtac aagcccacgg tgcgcctgc caccgcgac gacgtcccc 4080
gggccgtacg caccctgcg gccgcgttcg ccgactacc cgccacgcgc cacaccgtcg 4140
accggaccg ccacatcgag cgggtcaccg agctgcaaga actcttctc acgcgcgtcg 4200

ggctcgacat cggcaagtg tgggtcgcgg acgacggcg cgcggtggcg gctctgacca 4260
cgccggagag cgtcgaagc ggggcggtgt tcgccgagat cggcccgcgc atggccgagt 4320
tgagcggttc ccgctggcc gcgcagcaac agatggaagg cctcctggcg cgcaccggc 4380
ccaaggagcc cgcgtggtc ctggccaccg tcggcgtctc gcccgaccac cagggaagg 4440
gtctggcgag cgccgtctg ctccccggag tggagggcgc cgagcgcgc ggggtgcccg 4500
ccttctgga gacctccgc ccccgcaacc tccccttcta cgagcggctc ggcttaccg 4560

tcaccgccga cgtcagggtg cccgaaggac cgcgcacctg gtgcatgacc cgcaagcccc 4620

gtgcctgaaa ttagatcgat accgtcgaca atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa 4680

gattgactgg tattcttaac tatgttgcct cttttacgct atgtggatac getgctttaa 4740

tgccittgta tcatgctatt gcttcccgtg tggtttcat tttctctcc ttgtataaat 4800

cctggttget gtctctttat gaggagtgtt ggcccgttgt caggcaacgt ggcgtggtgt 4860

gcactgtgtt tgetgacgca acccccactg gttggggcat tgeccaccacc tgtcagctcc 4920

tttccgggac tttcgtttc cccctcccta ttgccacggc ggaactcatc gccgcctgcc 4980

ttgcccgctg ctggacaggg gctcggctgt tgggactga caattccgtg gtgttgcgg 5040

ggaagctgac gtccittcca tggctgctcg cctgtgttgc cacctggatt ctgcgcggga 5100

cgctcttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcgga ccttcttcc cgcggcctgc 5160

tgccggctct gggcctctt ccgctcttc gccttcgccc tcagacgagt cggatctccc 5220

tttggccgc ctccccgct gaatacgagc tcggtacctt taagaccaat gacttacaag 5280

gcagctgtag atcttagcca ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg gctaattcac 5340

tcccaacgaa gacaagatct gctttttgct tgtactgggt ctctctggtt agaccagatc 5400

tgagcctggg agctctctgg ctaactaggg aaccactgc ttaagcctca ataaagcttg 5460

ccttgagtgc ttcaagtagt gtgtgccctg ctgttgtgtg actctggtaa ctagagatcc 5520

ctcagacctt ttiagttagt gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg tcatcttatt 5580

attcagtatt tataacttgc aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa ctgttttatt 5640

gcagcttata atggttacia ataaagcaat agcatcacia atttcacaaa taaagcattt 5700

ttttactgac attctagtgt tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgg 5760

ctctagctat cccgcccta actccgcca tccgccctt aactccgccc agttccgccc 5820

attctccgce ceatggetga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctcgg 5880

cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggg acgtacccaa 5940

ttcgccctat agtgagtgt attacgcgcg ctactggcc gtcgttttac aacgtcgtga 6000

ctgggaaaac cctggcgtta cccaacttaa tcgccttga gcacatcccc ctttcgccag 6060

ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc gcagcctgaa 6120

tggcgaatgg gacgcgcctt gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg 6180

cagcgtgacc gctacacttg ccagcgcctt agcgcctcct ccttccgctt tcttccttc 6240

ctttctgcc acgttcgccc gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccttttagg 6300

gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc 6360
 acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt ttttcgcct ttagcgttgg agtccacgtt 6420
 cttaaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aacctatct cggctctattc 6480
 ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta 6540
 acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttccc aggtggcact 6600
 tttcggggaa atgtgcgcgg aacctctatt tgtttatfff tctaataca ttcaaatatg 6660
 tatccgctca tgagacaata acctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt 6720

atgagtattc aacatttccg tgtcgcctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttctc 6780
 gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 6840
 cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 6900
 gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagtctctc tatgtggcgc ggtattatcc 6960
 cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggg cgccgcatac actattctca gaatgacttg 7020
 gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 7080
 tgcagtgctg ccataacatc gaggatgataa actgcccga acttacttct gacaacgatc 7140

ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 7200
 gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg 7260
 cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 7320
 tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc 7380
 tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 7440
 cgcggtatca ttgcagcact ggggcccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 7500
 acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaatatagac agatcgctga gataggtgcc 7560

tcactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat 7620
 ttaaaacttc attttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg 7680
 accaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc 7740
 aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa 7800
 ccaccgctac cagcgggtgt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct tttccgaag 7860
 gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgtg gccgtagtta 7920
 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 7980

ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttgactc aagacgatag 8040
 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg 8100
 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgcacg 8160

cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccgtaagcg gcagggtcgg aacaggagag 8220
 cgcacgaggg agcttcagg gggaaacgcc tggatcttt atagtcctgt cgggtttcgc 8280
 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 8340
 aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 8400

ttctttctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct 8460
 gataaccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcgagt cagtgagcga ggaagcggaa 8520
 gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg 8580
 cagcacaggt ttcccgactg gaaagcgggc agtgagcga acgcaattaa tgtgagttag 8640
 ctcactcatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc cggtcgtat gttgtgtgga 8700
 attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg accatgatta cgccaagcgc 8760
 gcaattaacc ctactaaag ggaacaaaag ctggagctgc aagctt 8806

<210> 190

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (143)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 190

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

Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
 100 105 110

Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
 115 120 125

Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile
 130 135 140

Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160

Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175

Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
 180 185 190

Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
 195 200 205

Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215 220

<210> 191

<211> 68

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 191

cagaaactca ttcagaaga ggatctggca gcaaatgata tcctggatta caaggatgac 60

gacgataa 68

<210> 192

<211> 683

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_021195.4

<309> 2017-06-04

<313> 1-683

<400> 192

ccgcgatcgc catggcctct gccggaatgc agatcctggg agtcgtcctg aactgctgg 60
 gctgggtgaa tggcctggtc tctctgccc tgcccatgtg gaaggtgacc gctttcatcg 120
 gcaacagcat cgtgggtggc caggtgggtg gggagggcct gtggatgtcc tgcgtgggtc 180
 agagcaccgg ccagatgcag tgcaaggtgt acgactcact gctggcgctg ccacaggacc 240
 tgcaggctgc acgtgccctc tgtgtcatcg cctccttgtt ggccctgttc ggcttgctgg 300

 tctaccttgc tggggccaag tgtaccacct gtgtggagga gaaggattcc aaggeccgcc 360
 tgggtctcac ctctgggatt gtctttgtca tctcaggggt cctgacgcta atccccgtgt 420
 gctggacggc gcatgccgtc atccgggact tctataacc cctgggtggct gaggcccaaa 480
 agcgggagct gggggcctcc ctctacttgg gctgggcggc ctcaggcctt ttgttgctgg 540
 gtggggggtt gctgtgctgc acttgcccct cgggggggtc ccaggggccc agccattaca 600
 tggcccgcta ctcaacatct gccctgcca tctctcgggg gccctctgag taccctacca 660
 agaattacgt cacgcgtacg cgg 683

- <210> 193
- <211> 677
- <212> DNA
- <213> Mus musculus
- <300><308> NCBI / NM_018777.4
- <309> 2017-08-07
- <313> 1-677
- <400> 193

gccgcgatcg ccatggcctc tactggtctg caaatcttgg ggatcgtcct gaccctgctt 60
 ggctgggtca acgccctggt gtctctgtcc ctgccatgt ggaaggtgac cgcttcatc 120
 ggcaacagca tcgtcgtggc ccagatgggtg tgggaggggc tgtggatgtc ctgtgtggtt 180
 cagagcactg gccagatgca gtgcaaggtg tatgactcac tgttggcgct gccccaggac 240
 ctgcaggctg ccagagcctt ctgtgttgtc acctctctca ttgtctgctt tggcctgctc 300

 gtgtacctgg ctggagccaa gtgactacc tgtgtggaag ataggaactc caagtctcgt 360
 ctggtgctca tctctggcat catctttgtc atttctgggg tctgacgct cattctgtc 420
 tgctggactg cccactctat catccaggac ttctacaacc ccttgggtggc tgatgetcaa 480
 aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcag cctcaggcct ttgtctgtg 540
 ggtggagggc tactatgctg cgctgctct tctggagggc cccagggacc cagacattac 600
 atggcctgct attctacatc tgtccacat tctcggggac cctccgaata tcccaccaag 660

aattatgtga cgcgtac

677

<210> 194

<211> 683

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 194

cgcgatgcc atggcctctg ccggaatgca gatcctggga gtcgtcctga cactgctggg	60
ctgggtgaat ggcttggct cctgtgccct gccatgtgg aagtgaccg ctttcacgg	120
caacagcatc gtggtggccc aggtggtgtg ggaggcctg tggatgtcct gcgtggtgca	180
gagcaccggc cagatgcagt gcaagtgta cgactcactg ctggcgtgc cacaggacct	240
gcaggctgca cgtgccctct gtgtcatcgc cctccttggt gccctgttcg gcttgctggt	300
ctaccttgc tgggccaagt gtaccacctg tgtggaggag aaggattcca agggccgcct	360
ggtgtcacc tctgggattg tctttgctat ctgagggtc ctgacgctaa tcccctgtg	420
ctggacggcg catgccatca tccgggactt ctataacccc ctggtggctg agggccaaaa	480
gcgggagctg ggggcctccc tctacttggg ctggcgggcc tcaggccttt tgttgcctgg	540
tggggggttg ctgtgctgca cttgccctc ggggggttcc cagggccca gccattacat	600
ggcccgtac tcaacatctg cccctgcat ctctcggggg ccctctgagt acctaccaa	660
gaattacgtc acgcgtacgc ggc	683

<210> 195

<211> 672

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_020982.3

<309> 2017-04-15

<313> 1-672

<400> 195

gccgcgatcg ccatggcttc gaccggctta gaactgctgg gcatgaccct ggctgtgctg	60
ggctggctgg ggaccctggt gtctgcgcc ctgccctgt ggaagtgac cgccttcac	120
ggcaacagca tctggtggc ccaggtggtg tgggagggcc tgtggatgc ctgcgtggtg	180
cagagcacgg gccagatgca gtgcaaggtg tacgactcac tgctggctct gccgcaggac	240

ctgcaggccg cacgtgcctt ctgtgtcatt gccctcctgc tggccttctt tggcctcctg 300

gtggccatca caggtgccca gtgtaccacg tgtgtggagg acgaaggtgc caaggccctt 360

atcgtgctca ccgcgggggt catctctctc ctgcgccgca tcttgggtgt catccctgtg 420

tgctggacgg cgcacgcat catccaggac ttctacaacc ccttgggtggc tgaggcctc 480

aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggttggggcg cggctgcaact gcttatgtg 540

ggcggggggc tctctgtctg cacgtgcccc ccgccccagg tcgagcggcc ccgcggacct 600

cggctgggct actccatccc ctcccgtctg ggtgcatctg gactggacaa gagggactac 660

gtgacgcgta cg 672

<210> 196

<211> 651

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_001305.4

<309> 2017-07-10

<313> 1-651

<400> 196

ccgcgatcgc catggcctcc atggggctac agttaatggg catcgcgctg gccgtcctgg 60

gctggctggc cgtcatgctg tgctgcgcgc tgcccatgtg gcgcgtgacg gccttcatcg 120

gcagcaacat tgtcacctcg cagaccatct gggagggcct atggatgaac tgcgtggtgc 180

agagcaccgg ccagatcgag tgcaaggtgt acgactcgtt gctggcactg ccgcaggacc 240

tgcaggcggc ccgcgcctc gtcacatca gcatcatcgt ggctgctctg gccgtgctgc 300

tgtccgtggt ggggggcaag tgtaccaact gcctggagga tgaaagcgc aaggccaaga 360

ccatgatcgt ggcgggcgtg gtgttctgtt tggccgcctt tatggtgata gtgccggtgt 420

cctggacggc ccacaacatc atccaagact tctacaatcc gctggtggcc tccgggcaga 480

agcgggagat ggggtgcctc ctctacgtcg gctgggccc ctcggcctg ctgctccttg 540

gcggggggct gctttgctgc aactgtccac ccgcacaga caagccttac tccgccaagt 600

attctgtcgc ccgctctgtt gctgccagca actacgtgac gcgtacgcgg c 651

<210> 197

<211> 680

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300><308> NCBI / NM_001306.3

<309> 2017-07-10

<313> 1-680

<400> 197

gccgcgatcg ccatgtccat gggcctggag atcacgggca ccgcgctggc cgtgctgggc 60
 tggctgggca ccatcgtgtg ctgcgcgttg cccatgtggc gcgtgtcggc cttcaccggc 120
 agcaacatca tcacgtcgca gaacatctgg gagggcctgt ggatgaactg cgtgggtcag 180
 agcaccggcc agatgcagtg caaggtgtac gactcgtgc tggcactgcc acaggacctt 240
 caggcggccc gcgccctcat cgtggtggcc atcctgctgg ccgccttcgg gctgctagtg 300
 gcgctggtgg gcgcccagtg caccaactgc gtgcaggacg acacggccaa ggccaagatc 360

accatcgtgg caggcgtgct gttccttctc gccgccctgc tcaccctcgt gccggtgtcc 420
 tggctggcca acaccattat ccgggacttc tacaaccccg tggtgcccga ggcgcagaag 480
 cgcgagatgg gcgcgggct gtacgtgggc tgggcggccg ccgcgctgca gctgctgggg 540
 ggcgcgctgc tctgctgctc gtgtcccca cgcgagaaga agtacacggc caccaaggtc 600
 gtctactccg cgccgcgctc caccggcccg ggagccagcc tgggcacagg ctacgaccgc 660
 aaggactacg tcacgcgtac 680

<210> 198

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 198

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

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

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

195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 199

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 199

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

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp

355 360 365

Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr

370 375 380

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

385 390 395 400

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu

405 410 415

Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His

420 425 430

His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440

<210> 200

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (143)

<223>

Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 200

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

1 5 10 15

Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val

20 25 30

Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu

35 40 45

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

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

 Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp
 100 105 110
 Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser
 115 120 125
 Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile
 130 135 140
 Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu
 145 150 155 160
 Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu
 165 170 175
 Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly
 180 185 190
 Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser
 195 200 205
 Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val
 210 215 220
 <210> 202
 <400> 202
 000
 <210> 203
 <400> 203
 000

<210> 204

<400> 204

000

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<400> 206

000

<210> 207

<400> 207

000

<210> 208

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 208

tccagtgtaa gttccactta c

21

<210> 209

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 209

agcacatcc

9

<210> 210

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 210

caccagtatc atcgttcccc gctcacg

27

<210> 211
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 211
 ggctacacct ttactaccta cacg 24
 <210> 212
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 212
 attaatccta gcagtggata tact 24
 <210> 213
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 213
 gcaaacgggg attactacgt cgcttac 27
 <210> 214
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 214
 gagaatattt acagttat 18
 <210> 215
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400>	215	
	aatgcaaaa	9
<210>	216	
<211>	27	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	216	
	caacatcatt atactgttcc gtggacg	27
<210>	217	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	217	
	ggtttcactt tcagtgatta ctgg	24
<210>	218	
<211>	30	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	218	
	attagattga aatctgataa ttatgcaaca	30
<210>	219	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	219	
	aatgatggcc cccctcggg gtgt	24
<210>	220	
<211>	18	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 220

gagaatattt acagttat 18

<210> 221

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 221

aatgcaaaa 9

<210> 222

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 222

caacatcatt atactgttcc gtggacg 27

<210> 223

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 223

ggattcactt tcagtaatta ctgg 24

<210> 224

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 224

attagattga aatctgataa ttatgcaaca 30

<210> 225

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 225
 aatgatggcc cccctcggg gtgt 24
 <210> 226
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 226
 cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33
 <210> 227
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 227
 aaagtttcc 9
 <210> 228
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 228
 tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27
 <210> 229
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 229

ggctacacct ttactagcta cacg	24
<210> 230	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 230	
attaatccta gcagtactta tact	24
<210> 231	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 231	
tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac	30
<210> 232	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 232	
cagagcattg tacatagtaa tggaaacacc tat	33
<210> 233	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 233	
aaagtttcc	9
<210> 234	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 234
 tttcaagggtt cacatgttcc attcacg 27

<210> 235
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 235
 ggatacatat tcactcacta tatt 24

<210> 236
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 236
 attaatcctt acaatgatgg tact 24

<210> 237
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 237
 gcaagatact acggctaccc ttactattct atggactac 39

<210> 238
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 238
 cagagtctgc tcaacagtag aacccgaaag aactac 36

<210> 239
 <211> 9

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 239
 tgggcatcc 9

<210> 240
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 240
 aagcaatctt attatctgta cacg 24

<210> 241
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 241
 ggctactcca tcaccagtggttattac 27

<210> 242
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 242
 atcagctacg atggtggcat t 21

<210> 243
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 243
 gcaagatttg gtaagggggc tatggactac 30

<210> 244
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 244
 tcaagtgtaa gttccagtta c 21

<210> 245
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 245
 agcacatcc 9

<210> 246
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 246
 caccagtatc atcgttcccc acccagc 27

<210> 247
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 247
 ggttactcat tcaactggeta cacc 24

<210> 248
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 248
attaatcctt acaatggtgg tact 24

<210> 249
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 249
gcaagagggg tctatgatta cgacggattt acttac 36

<210> 250
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 250
cagagccttg tacacagtga tggaacacc tat 33

<210> 251
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 251
aaagtttcc 9

<210> 252
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 252
tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27

<210> 253
<211> 24
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 253
 ggctacacct ttactaccta cacg 24
 <210> 254
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 254
 attaatcctc gcagtggtta tagt 24

 <210> 255
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 255
 tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30
 <210> 256
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 256
 cagaccattg gtacatgg 18
 <210> 257
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

 <400> 257
 gctgcagcc 9
 <210> 258

<211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 258
 caacaacttt acagtattcc tgggacg 27
 <210> 259
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 259
 ggatacagat tctactgacta caac 24

 <210> 260
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 260
 attaaccta acaatggtgg tact 24
 <210> 261
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 261
 gcaagagatt acttgactt ctttgactgc 30
 <210> 262
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 262

cagagccttg tacacagtaa tggaaacacc tat 33

<210> 263

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 263

aaagtttcc 9

<210> 264

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 264

tctcaaatta cacatgttcc gtacacg 27

<210> 265

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 265

ggttatacct tcacagacta ttca 24

<210> 266

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 266

ataagcactg agactggtga gccca 24

<210> 267

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 267

actagaggtc tatggtcctc gtttgcttac 30

<210> 268

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 268

aaaagtgtca gtacatctgg ctatagtat 30

<210> 269

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 269

cttgcatcc 9

<210> 270

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 270

cagcacagta gggagcttcc gctcagc 27

<210> 271

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 271

ggattcactt tcagtagctt tgga 24

<210> 272

<211> 24

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	272	
	attagtagtg acagtaggac catc	24
<210>	273	
<211>	33	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	273	
	gcaagagact acggtagaac ctacgagget tac	33
<210>	274	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	274	
	caggacattg gaggaat	18
<210>	275	
<211>	9	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	275	
	tccacatcc	9
<210>	276	
<211>	27	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	276	
	ctacagcgta atgcgtatcc gctcact	27

<210> 277
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 277
 ggattcactt tcagtagtta tgcc 24

<210> 278
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 278
 attagaagtg gtggtaccac c 21

<210> 279
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 279
 gcaaaagtgg gcgtaacc ctatcctatg gactac 36

<210> 280
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 280
 tcaagtataa gttccaatta c 21

<210> 281
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 281	
aggacatcc	9
<210> 282	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 282	
cagcagggtg gtagtatacc gctcagc	27
<210> 283	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 283	
ggatacgcct tcagtaatta cttg	24
<210> 284	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 284	
attaatcctg gaagtggtag tact	24
<210> 285	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 285	
gcaagatcat acttcggtag aagctacccc tatactatgg actac	45
<210> 286	
<211> 30	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 286
 caaagtgttg attatgatgg tgataattat 30
 <210> 287
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 287
 gctgcatcc 9
 <210> 288
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 288
 cagcaaagta atgaggatcc attcag 27
 <210> 289
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 289
 ggctacacat tcaactgatta tgct 24
 <210> 290
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 290
 attagtacat actctggtaa taca 24
 <210> 291

<211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 291
 gcaagaaggg gcgattacag cctctatgct atggactac 39
 <210> 292
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

 <400> 292
 caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36
 <210> 293
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 293
 tgggcatcc 9
 <210> 294
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 294
 catcaatacc tctcctcgcg cacg 24

 <210> 295
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 295

ggattcactt tcagtagctt tgga	24
<210> 296	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 296	
attagtagtg acagtaggac catc	24
<210> 297	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 297	
gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac	33
<210> 298	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 298	
gaaagtgtg ataattatgg cattagttt	30
<210> 299	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 299	
gctgcatcc	9
<210> 300	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 300
 cagcaaagta aggaggttcc gctcacg 27
 <210> 301
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 301
 ggattccctt tcagtagctc tgcc 24
 <210> 302
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 302
 attaatagtg atgtaacac c 21
 <210> 303
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 303
 acaagaaacg gggactatag gtacgacgag tttgcttac 39
 <210> 304
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 304
 tcaagtgtaa gttccagtta c 21
 <210> 305
 <211> 9

<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	305	
	agcacatcc	9
<210>	306	
<211>	27	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	306	
	caccagtatc atcgttcccc acccagc	27
<210>	307	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	307	
	ggctacacct ttactggcta ctgg	24
<210>	308	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	308	
	attaatccta gcactggtta tact	24
<210>	309	
<211>	36	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic polynucleotide	
<400>	309	
	gcaagagagg ggattactac tgtgctggtt gactac	36

<210> 310
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 310
 caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36
 <210> 311
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 311
 tgggcatcc 9
 <210> 312
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 312
 catcaatacc tctcctcgcg cacg 24
 <210> 313
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 313
 ggttactctt tcaactggcta caat 24
 <210> 314
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 314

attgatcctt actatggtgg ttct 24

<210> 315
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 315

gcaagagaga ggtcgggcta cgttttctct gctatggact ac 42

<210> 316
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 316

caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36

<210> 317
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 317

tgggcatcc 9

<210> 318
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 318

catcaatacc tctcctcgcg cacg 24

<210> 319
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 319
 ggttactcat tcaactggcta cacc 24

<210> 320
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 320
 attaatcctt acaatgggtg tact 24

<210> 321
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 321
 acaagagate ccccttacta cggtacagg gactctacta tggactac 48

<210> 322
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 322
 cagagccttg tacacagtga tggaacacc tat 33

<210> 323
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 323
 aaagtttcc 9

<210> 324
 <211> 27

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 324
 tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27

<210> 325
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 325
 ggctacacct ttactagcta cacg 24

<210> 326
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 326
 attaatccta gcagtagta tact 24

<210> 327
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 327
 tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30

<210> 328
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 328
 cagggcatta gaggtaat 18

<210> 329
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 329
 tccacatcc 9

<210> 330
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 330
 ctacagcgta atgcgatcc tctcag 27

<210> 331
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 331
 ggattcactt tcagtagttt tgcc 24

<210> 332
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 332
 attagaagtg gtggtattac c 21

<210> 333
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 333
gcaagagtta gtacggctac gtactatggt atggactac 39

<210> 334
<211> 325
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 334
caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc cagtgtaatg tccacttact ttcactggta ccaacagaag 120
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
cgtcgcttca gtggcagtc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaagatg ctgccactta ttattgccac cagtatcadc gttccccgct cacgttcggt 300
gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 335
<211> 349
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<

400> 335
caggtccagc tgcagcagtc tgcagctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
tcttgaagg ctcttggeta cacctttact acctacacga tgcaactgggt aaaacagagg 120
cctggacagg gtctggaatg gattggattc attaatccta gcagtggata tactgactac 180
aatcagaagt tcaaggacag gaccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac 240
atgcaactga gtagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aaacggggat 300
tactacgtcg ctactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgcag 349

<210> 336
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 336

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
 atcacatgtc gaataagcga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120
 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgcatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcgggtga 300
 ggcaccaaac tggaaatcaa ac 322

<210> 337

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 337

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60
 tcctgtgttg cctctggttt cactttcagt gattactgga tgaactgggt cgcagctct 120
 ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180
 cattatgctg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240
 gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggtc gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300

ggccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctcctc ag 352

<210> 338

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 338

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
 atcacatgtc gaataagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120
 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgcatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcgggtga 300

ggcaccaaac tggaaatcaa ac 322

<210> 339

<211> 352

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 339
 gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggagc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60
 tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aattactgga tgaactgggt cgcagctct 120
 ccagagaagg ggcttgaatg ggttctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca 180

 cattatgccc agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt 240
 gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggtc gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat 300
 ggccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctctc ag 352
 <210> 340
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 340
 gatgttgtga tgaccctaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
 atctcttgca gatctagta gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta ttaaatgg 120

 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtcc caaccgtttt 180
 tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc 240
 aggagagtgg aggctgagga tctgggagt tatttctgct ctcaaagtac acatgttctt 300
 tacacgttcg gaggggggac caagctgga ataaaaac 337
 <210> 341
 <211> 352
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 341
 caggtccagt tgcagcagtc tgggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

 tcctgcaagg ctctggcta caccttact agctacacga tgactggat aaaacagaga 120
 cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaactcta gcagtactta tactcattac 180
 attaagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300
ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgtgtca ctgtctctgc ag 352
<210> 342
<211> 337
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<
400> 342
gatgttttga tgacceaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaaccctcc 60
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta ttagattgg 120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180
tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc 240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagt tattactgct ttcaaggttc acatgttcca 300
ttcacgttcg gctcggggac aaggttgaa ataaaac 337
<210> 343
<211> 361
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 343
gaagtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcttgcaagg ctctggata catattcact cactatatta tgactgggt gaagcagaag 120
cctgggcagg gccttgagtg gattggatgt attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180
aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcgtct attactgtgc aagatactac 300
ggctaccctt actattctat ggactactgg gtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
g 361
<210> 344
<211> 337
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 344
gccattgtga tgttccagtc tccatcctcc ctggttgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60
atgagctgca aatccagtc gagtctgctc aacagtagaa cccgaaagaa ctacttggt 120
tggtagcagc agaaaccagg gcagctcctt aaactgctga tctactgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gcaagcaatc ttattatctg 300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaaac 337

<210> 345
<211> 352
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 345
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctctgaaat cttctcagtc tctgtctctc 60
acctgctctg tctactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaaatg gatccggcag 120
tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacatcagct acgatggtgg cattaactac 180

aacctatctc taaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240
ctgaagtga attctgtgac tactgaggac acagccaaat attactgtgc aagatttggg 300
aagggggcta tggactactg gggtaagga acctcagtc cctctctctc ag 352

<210> 346
<211> 325
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 346
caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctggggga cgggtcacc 60
atgacctgca ctgccagtc aagtgaagt tccagttact tgcactgta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
gctcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaagatg ctgccactta ttaactgccac cagtatcacc gttccccacc cacgttcggc 300
tcggggacaa agttggaat aaaac 325

<210> 347

<211> 358
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 347
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata 60
 tctgcaagg ctcttggtta ctcttctact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catggaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgg tactaactac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240
 atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggggtc 300
 tatgattacg acggatttac ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcag 358
 <210> 348
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <
 400> 348
 gatgttgta tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
 atctcttga gatctagtca gaccttga cacagtgatg gaaacaccta tttatattgg 120
 tactgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180
 tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagt ttttctgct ctcaaagtac acatgttctc 300
 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 337
 <210> 349
 <211> 352
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 349
 caggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
 tctgcaagg ctcttggeta caccttact acctacacga tgactgggtt aaaacagagg 120
 cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatctc gcagtggta tagtaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca agtcctccaa cacagcctac 240
 atgcaactga acaccctgac atctgaggac tctaaagtct attactgttc aagaggggaa 300
 ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgttca ctgtctctgc ag 352

<210> 350

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 350

gacattcaga tgaccagtc tctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60
 atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 120
 gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcagccagct tggcagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaga tttctttca agatcagcag cctacaggct 240
 gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ttctctggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 351

<211> 352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 351

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg ctcttgata cagattcact gactacaaca tgactgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggatat attaacccta acaatggtgg tactaactac 180
 aacccaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtgaaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atcggaggat tctgcagcct attactgtgc aagagattac 300

ttgtacttct ttgactgctg gggccaaggc accactctca cagtctctc ag 352

<210> 352

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 352
gatgttgta tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60
atctcttgca gagctagtca gacacctgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg 120
ttcctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180

tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcacgga cagatttcac actcaagatc 240
agcagagtgg agctgagga tctgggagt tattctgct ctcaaattac acatgttccg 300
tacacgttcg gaggggggac caagctgga ataaac 337

<210> 353
<211> 352
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 353
caaatccagt tggcagtc tggacctgcg ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
tctgcaagg ctctggta tacctcaca gactattcaa tgactggat aaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagt gatggctgg ataagcactg agactggtga gccaacatat 180
gcagatggct teaagggac gtttgacttc tcttggaaa cctctgccga cactgcctat 240
ttgtccatca acaacctcac aatgaggac acggctacat attctgtac tagaggtcta 300
tggctcctcg ttgcttactg gggccaagg actctgtca ctgtctctgc ag 352

<210> 354
<211> 334
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 354
gacattgtgc tgacacagtc tctgcttcc ttactgtat ctctgggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat aactggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatcaa ctagaatct 180
gggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gtttccgctc 300
acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

<210> 355

<211> 355
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <
 400> 355
 gatgtgcagc tggatggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc cgggaaactc 60
 tcctgtgcag ccctcggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
 ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg acagtaggac catctattat 180
 gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240
 ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300
 ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcag 355

<210> 356

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 356
 gacatccaga tgattcagtc tccatcgtcc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60
 ctctcttgtc gggctagtca ggacattgga ggaatttag actggtatca gcagaaacca 120
 ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccaatt taaattctgg tgtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctggagtct 240
 gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatcgt atccgctcac tttcgggtgct 300
 gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 357

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 357
 gaagtgaaac tgatggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 tcctgtgcag ccctcggatt cactttcagt agttatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcgtcc attagaagtg gtggtaccac ctactatcca 180

gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg 240
cgaatgagta gtctgaggtc tgaggacacg gccatatatt actgtgcaaa agtgggcggt 300

aaccctate ctatggacta ctggggteaa ggaacctcag tcaccgtctc ctacag 355
<210> 358
<211> 325
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 358

gaaattgtgc tcaccagtc tccaaccacc atggctgcat ctcccgggga gaagatcact 60
atcacctgca gtgccagctc aagtataagt tccaattact tgcatgtgta tcagcagaag 120
ccaggattct ccctaaact cttgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240

gctgaagatg ttgccactta ctactgccag cagggtagta gtataccgct cacgttcggt 300
gctgggacca agctggagct gaaac 325
<210> 359
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 359

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggttaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60
tcttgcaagg ctcttgata cgccttcagt aattacttga tagagtgggt taagcagagg 120
cctggacagg gccttgagtg gattggagtg attaatctg gaagtgggtg tactaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggcaacaatg actgcagaca aatcctccag cactgcctac 240
atgcacctca gcaacctgac atctgaggac tctgtgtctc atttctgtgc aagatcatac 300
ttcggtagaa gctacccta tactatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360
tcctcag 367
<210> 360
<211> 334
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 360
 gatattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 60

 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg ataattatgt gaactggtac 120
 caacagaaag taggacagcc acccaaactc ctcactctcg ctgcatccaa tctagaatct 180
 gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc 300
 acgttcgct cggggacaaa gttggaata aac 334

 <210> 361
 <211> 361
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <
 400> 361
 caggtccagc tgcagcagtc tggcctgag ctggtgaggc ctgggtctc agtgaagatt 60
 tctgcaagg gttccggcta cacattcact gattatgcta tgcactgggt gaagcagagt 120
 catgcaaaga gtctagagtg gattggagtt attagtacat actctggtaa tacaactac 180
 aaccagaagt ttcaggacaa ggccacatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240
 atggcacttg ccagattgac atctgacgat tctgcatct attactgtgc aagaaggggc 300
 gattacagcc tctatgctat ggactactgg gtcaaggaa cctcagtcac cgtctctca 360
 g 361

 <210> 362
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 362
 aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaagtcact 60
 atgagctgta agtccagtc aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaa ctacttgcc 120
 tggtagcagc agaaaccagg gcagctcct agactgtga tctactgggc atccactagg 180
 gaatctggtg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240

atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300

cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 363

<211> 355

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 363

gatgtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc cgggaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttgaa tgcactgggt tcgtcaggct 120

ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatc attagtagtg acagtaggac catctattat 180

gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240

ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300

ggtagaacct acgaggetta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcag 355

<210> 364

<211> 334

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 364

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctctgt ctctaggga gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120

caacagaaac ccggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgctc 300

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

<210> 365

<211> 358

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 365

gaagtgaggc tggtaggagtc tgggggaggc ttgatgcagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 ccctgtgcag cctctggatt ccctttcagf agctctgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attaatagtg atggtaacac ctactatccc 180
 gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagatagtg ccaggaacat cctgtacctc 240
 caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtacaag aaacggggac 300
 tataggtacg acgagtttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcag 358

<210> 366
 <211> 325
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 366

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaatg tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120
 ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
 gctcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcate gttccccacc cacgttcgga 300
 gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 367
 <211> 358
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <
 400> 367

caggtccage ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg ctctggcta caccittact ggctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120
 cctggacagg gtctggaatg gcttgatac attaatccta gcactggtta tactgagtec 180
 aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccac cacagctac 240
 atgcaactga gaagcctgac acctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagggg 300
 attactactg tgetggttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcag 358

<210> 368

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 368

```

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact      60
atgagctgta agtccagtc aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttgccc      120
tggtagcagc agaaaccagg gcagctctct agactgtctga tctactgggc atccactagg      180
gaatctgggt tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc      240
atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcacataa cctctcctcg      300
cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac                                337
    
```

<210> 369

<211> 364

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 369

```

caggtgcagc tgaagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata      60
tcttcaagg cttctgggta ctctttcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagagc      120
aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt actatggtgg ttctacctac      180
aaccagaagt tcacgggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac      240
atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtgt attactgtgc aagagagagg      300

tcgggctacg ttttctctgc tatgactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc      360
tcag                                                364
    
```

<210> 370

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 370

```

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact      60
atgagctgta agtccagtc aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttgccc      120
    
```

tggtaccagc agaaaccagg gcagctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctggtg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240

atcagcaatg ttcaagetga agacctggca gtttattact gteatcaata cetctcctcg 300

cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 371

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 371

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggaggttc aatgaagata 60

tcttgcgaagg ctcttggtta ctattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcggagc 120

catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgt tactacctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccacatta gctgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcggtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagagatccc 300

ctttactacg gctacagga ctctactatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360

gtctcctcag 370

<210> 372

<211> 337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<

400> 372

gatgttgtga tgacceaac tccactctcc ctgctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtc gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctc caaccgtttt 180

tctggggctc cacagaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaagatc 240

aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttctt 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337

<210> 373

<211> 352

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 373
 gaggtccagc tgcagcagtc tgggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg ctcttggeta caccittact agctacacga tgcaactggat aaaacagaga 120
 cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtacgta tactcattac 180
 attaagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatctccag cacagcctac 240
 atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300
 ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc ag 352

<210> 374
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 374
 gacatccaga tgattcagtc tccatcgctc atgtttgect ctctgggaga cagagtcagt 60
 ctctcttgtc gggctagtc gggcattaga ggtaatttag actggtatca gcagaaacca 120
 ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccattt taaattctgg tgtccatca 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctagagtct 240
 gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atcctctcac gttcggttct 300
 gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 375
 <211> 358
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 375
 gaagtgaagt tggatgagtc tgggggaggc ttaatgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 tctgtgctgg cctctggatt cactttcagt agttttgect tgtcttgggt tcgccagact 120
 ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcattc attagaagtg gtggtattac ctacatgca 180
 gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccgggaacat cctgtacctg 240

caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt tctgtgcaag agttagtacg 300
 gctacgtact atggatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcag 358

<210> 376
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 376

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 377
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 377

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 379

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 379

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 380

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 380

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 381
 <211> 108
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 381

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

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 382

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 382

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 383

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 383

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 385

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
 50 55 60

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

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

Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 386

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 386

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 388

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 388

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 389

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 389

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 390

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<

400> 390

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 391

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 391

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 392

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 392

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 393

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 393

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

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

<210> 394
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 394

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 395
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 395

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 397

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 397

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 398

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 398

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 399

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

>>223> Synthetic peptide

<400> 399

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Glu Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 400

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 400

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

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

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

<210> 401

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 401

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

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

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

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 402

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 402

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Ser Gly Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 403

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 403

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 404

<211> 117

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 404

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

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

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 405

<211> 117

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 405

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 406

<211> 117

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 406

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 407

<211> 117

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 407

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 409

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 410

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<

<400> 410

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 411

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 411

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 412

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 412

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 413

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 413

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 414

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 414

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 415

<211>

> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 415

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 416
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223
 > Synthetic peptide

<400> 416
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 417

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 417

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

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

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 418

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 418

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 419

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 419

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

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

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 422

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 422

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 423

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 423

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe

50

55

60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 424

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 424
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 425

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 425

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 427

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 428

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (20)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (31)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (33)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (35)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (38)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (40)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
><221> MISC_FEATURE
<222> (48)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (50)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (55)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (57)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (59)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (72)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (74)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)..(80)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (82)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (90)..(91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (98)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (116)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 428

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

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
 20 25 30

Xaa Met Xaa Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45

Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe
 50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Xaa
 65 70 75 80

Met Xaa Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Xaa Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Thr Val Ser Xaa
 115

<210> 429

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (50)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (59)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (67)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (98)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 429

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 430

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (21)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (24)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (27)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220>
><221> MISC_FEATURE
<222> (29)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (32)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(35)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (43)..(44)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (48)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (51)..(56)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (61)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (67)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (71)..(73)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)..(81)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (90)..(91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (93)..(96)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (107)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 430
 Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly
 1 5 10 15
 Xaa Arg Val Thr Xaa Thr Cys Xaa Ala Ser Xaa Ser Xaa Ser Ser Xaa
 20 25 30
 Tyr Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Lys Leu Xaa
 35 40 45
 Ile Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Xaa

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (67)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 431

Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa

20 25 30

Tyr Xaa His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 432

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (49)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(59)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (61)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (64)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(81)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (94)..(95)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (99)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (106)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (112)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (114)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 432
 Glu Val Xaa Leu Xaa Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
 20 25 30
 Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Xaa Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

115
 <210> 433
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (31)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (35)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (50)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (99)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (106)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 433

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Xaa Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 434

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(18)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(28)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (30)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (34)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (40)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (45)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (48)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (52)..(53)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(56)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (70)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (72)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (74)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (76)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (84)..(85)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (90)..(91)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (93)..(94)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (97)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (100)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 434

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Xaa Xaa Ile Xaa Ser Tyr

20 25 30

Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa

35 40 45

Tyr Xaa Ala Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Leu Xaa Ile Xaa Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Trp

85 90 95

Xaa Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 435

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (34)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (53)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (84)..(85)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (90)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 435

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 436

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (5)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(13)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (20)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (29)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (33)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (37)..(38)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (40)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (45)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (55)..(57)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (59)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (61)..(62)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (65)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (72)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)

<223>
 > Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (82)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (97)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (101)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (117)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 436

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr

20 25 30

Xaa Met His Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa

35 40 45

Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe

50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr

65 70 75 80

Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Xaa

115

<210> 437

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (59)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)..(62)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (65)..(66)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (68)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (97)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 437

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

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (44)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(51)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (81)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (88)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (92)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (94)..(96)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (99)..(100)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (105)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 438

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

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

Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 85 90 95
 Thr His Xaa Xaa Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

- <210> 439
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Synthetic peptide
- <220><221> MISC_FEATURE
- <222> (33)
- <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- <220><221> MISC_FEATURE
- <222> (39)
- <223>
- > Xaa can be any naturally occurring amino acid
- <220><221> MISC_FEATURE
- <222> (55)
- <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- <220><221> MISC_FEATURE
- <222> (57)
- <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
- <220><221> MISC_FEATURE

<222> (81)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (95)..(96)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 439
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

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

 Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa
 85 90 95
 Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 440
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (20)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (38)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(41)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (43)..(44)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (48)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (61)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (65)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (67)..(68)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (70)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (72)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (82)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (87)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (91)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (116)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 440
 Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Xaa Gln Lys Phe
 50 55 60
 Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr

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

Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 442

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(22)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (49)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <
 220><221> MISC_FEATURE
 <222> (51)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (69)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (78)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (93)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (105)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (111)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 442
 Xaa Ile Xaa Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ala Val Ser Xaa Gly
 1 5 10 15
 Glu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

<222> (43)..(44)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (48)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (61)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (63)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (65)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (67)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (69)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (72)..(74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (76)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (87)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (91)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (112)..(113)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 444

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr			
	20	25	30
Asn Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa			
	35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Xaa Gln Xaa Phe			
	50	55	60
Xaa Gly Xaa Val Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr			
	65	70	75
			80
Met Glu Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Xaa			
	100	105	110
Xaa Thr Val Ser Ser			
	115		

<210> 445

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><
 221> MISC_FEATURE
 <222> (11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(18)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (43)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (45)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (72)..(74)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (80)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)..(85)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (100)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 445

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ser Leu Gln Xaa
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 446

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (49)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (63)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (75)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (80)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (84)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (88)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (93)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 446

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

1 5 10 15

Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Xaa Ser Leu Arg Xaa Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

100 105

<210> 447

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<

220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (64)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (80)..(84)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (87)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (89)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (104)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (110)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 447
 Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Xaa Arg Ala Thr Ile Xaa Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Xaa
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Xaa Ile Xaa
 65 70 75 80
 Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
 100 105 110
 <210> 448
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (82)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (110)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 448

Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys

100 105 110

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)

<223> Xaa is T, V, F, or D

<400> 449

Ser Ser Val Ser Ser Xaa Tyr

1 5

<210> 450

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa is S, T, Q, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> Xaa is S, T, D, or Q

<400> 450

Xaa Thr Xaa

1

<210> 451

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa is Q, H or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> Xaa is H, Y, Q, or S

<400> 451

His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 452

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa is T, V, D, or S
 <400> 452

Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Thr
 1 5

<210> 453
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa is N, Q, H, D, S, R, or A
 <400> 453

Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr
 1 5

<210> 454
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa is H, Q, S, or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa is T, S, N, or G
 <400> 454

Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp Thr

1 5
 <210> 455
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa is N, S, R, q, s, or a

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)
 <223> Xaa is w, h, y, or f
 <400> 455

Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Xaa

1 5
 <210> 456
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa is S, N, A, or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)
 <223> Xaa is Q, S,A, or N
 <400> 456

Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr

1 5 10
 <210>
 > 457
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa is N, D, A, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> Xaa is S, T, A, C, Y

<400> 457

Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa

1 5

<210> 458

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)

<223> Xaa is D, N, E, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<400> 458

Gln Ser Leu Val His Ser Xaa Gly Xaa Thr Tyr

1 5 10

<210> 459

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> Xaa is K, Q, or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> Xaa is S, T, or V
 <400> 459
 Xaa Val Xaa
 1
 <210> 460
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa is Q, H, or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)
 <223> Xaa is S, G, T, or D
 <400> 460
 Ser Xaa Xaa Thr His Val Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 461
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)
 <223> Xaa is F, Y, S, or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa is S, T, Y, or D
 <400> 461
 Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr Thr Met His
 1 5
 <210> 462

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)
 <223> Xaa is T, S, V, D, or G
 <400> 462

Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr

1 5

<210> 463
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa is S, A, T, or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> Xaa is L, V, or F
 <400> 463

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 464
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)

<223> Xaa is W, H, Y, or F

<

<400> 464

Gln Thr Ile Gly Tyr Xaa

1 5

<210> 465

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> Xaa is R or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<400> 465

Gly Tyr Xaa Phe Thr Asp Tyr Xaa

1 5

<210> 466

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220

><221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<400> 466

Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr

1 5
 <210> 467
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)
 <223> Xaa is C, Y, S, or A
 <400> 467

Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa

1 5
 <210> 468
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> Xaa is D, E, S, or A
 <400> 468

Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile

1 5
 <210> 469
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 469

Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr

1 5
 <210> 470

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 <400> 470
 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr
 1 5 10
 <210> 471
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)

 <223> Xaa is H, Y, F, or W
 <400> 471
 Xaa Ala Ser
 1
 <210> 472
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)
 <223> Xaa is N, Q, S, or A
 <400> 472
 Gly Tyr Ser Phe Thr Phe Tyr Xaa

1 5
 <210> 473
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa is A, S, E, or D

<400> 473
 Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser

1 5
 <210> 474
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 474
 Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr

1 5 10
 <210> 475
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N
 <400> 475

Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr

1 5
 <210> 476
 <211> 6

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 <400> 476

Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr

1 5

<210> 477
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 <400> 477

Xaa Ala Lys

1

<210> 478
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)
 <223> Xaa is M or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (31)
 <223> Xaa is T, V, D, or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (48)
 <223> Xaa is I or M

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (52)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> Xaa is L or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (74)

<223> Xaa is T or K
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (98)
 <223> Xaa is N, Q, H, D, S, R, or A
 <400> 478

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
 35 40 45
 Gly Phe Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 479
 <211> 108
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)
 <223> Xaa is L or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (21)
 <223> Xaa is M or I
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (32)
 <223> Xaa is T, V, F, or D
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (48)
 <223> Xaa is W or L
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (51)
 <223> Xaa is S, t, Q or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (53)
 <223> Xaa is S,T, D or Q
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (79)
 <223> Xaa is M or L
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)
 <223> Xaa is A or F
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (91)
 <223> Xaa is Q, H or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (93)
 <223> Xaa is H, Y, Q, or S
 <400> 479

Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa
 20 25 30

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

 100 105
 <210> 480
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (31)
 <223> Xaa is N, S, R, Q or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (33)
 <223> Xaa is W, H, Y or F
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (55)
 <223> Xaa is S, N, A, or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (57)
 <223> Xaa is Q, S, A, or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (99)

<223> Xaa is N, D, or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (106)
 <223> Xaa is S, T, A, C, or Y
 <400> 480

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
 20 25 30
 Xaa Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Gln Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 481
 <211> 107
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (28)
 <223> Xaa is Q, S, A, D, or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (48)
 <223> Xaa is V or I
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)
 <223> Xaa is S, T, Q or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (84)
 <223> Xaa is G or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (90)
 <223> Xaa is H, Q, S or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (93)
 <223> Xaa is T, S, N, or G

<400> 481
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa
 35 40 45
 Tyr Xaa Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Xaa Thr Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 482
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)

<223> Xaa is M or V
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (29)
<223
> Xaa is F, Y, S or T
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (31)
<223> Xaa is S, T, Y, or D
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (37)
<223> Xaa is I or V
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (45)
<223> Xaa is Q or L
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (48)
<223> Xaa is I or M
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (52)
<223> Xaa is Q, S, A, or N
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (56)
<223> Xaa is T, S, V, D or G
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (61)

<223> Xaa is I or A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (62)
<223> Xaa is K or Q
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (65)
<223> Xaa is K or Q
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (66)

<223> Xaa is D or G
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (68)
 <223> Xaa is A or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (70)
 <223> Xaa is L or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (74)
 <223> Xaa is T or K
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (79)
 <223> Xaa is A or V

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (97)
 <223> Xaa is S, A, T, or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (101)
 <223> Xaa is L, V, or F
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 482

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

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

85 90 95

Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 483

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)

<223> Xaa is D, N, E, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)

<223> Xaa is K, Q, or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)

<223> Xaa is S, T, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (95)

<223> Xaa is Q, H, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (96)

<223> Xaa is S, G, T, or D

<400> 483

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

<223> Xaa is L or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (79)

<223> Xaa is A or V

<400> 484

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

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

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

Gly Asn Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210

> 485

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)

<223> Xaa is V or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)

<223> Xaa is M or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (34)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)

<223> Xaa is Q, S, A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)

<223> Xaa is H, Y, F, or W

<220><221> MISC_FEATURE

<

222> (84)

<223> Xaa is V or L

<400> 485

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

1 5 10 15

Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

20 25 30

Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Xaa Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 486

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (54)

<223> Xaa is D, E, S, or A

<400> 486

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 487

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> Xaa is M or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (82)

<223> Xaa is V or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (110)
 <223> Xaa is I or L
 <400> 487
 Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 488
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (28)
 <223> Xaa is R or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (33)
 <223> Xaa is N, Q, S or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (52)
 <223> Xaa is N, Q, S or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (54)

<223> Xaa is N, Q, S or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)

<223> Xaa is N, Q, S, or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (106)

<223> Xaa is C, Y, S, or A

<400> 488

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Xaa Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 489

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)

<223> Xaa is L or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)

<223> Xaa is W, H, Y, or F

<400> 489

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105