



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0013160
(43) 공개일자 2021년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/283 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7036884
(22) 출원일자(국제) 2019년05월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/034186
(87) 국제공개번호 WO 2019/231920
국제공개일자 2019년12월05일
(30) 우선권주장
62/677,137 2018년05월28일 미국(US)

(71) 출원인
드래곤플라이 세라퓨틱스, 인크.
미국 매사추세츠주 02451 월섬 게이트하우스 드라이브 35
(72) 발명자
창, 그레고리, 피.
미국 02155 매사추세츠주 메드포드 사운더스 스트리트 143
청, 앤, 에프.
미국 01773 매사추세츠주 링컨 모닝사이드 레인 25
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

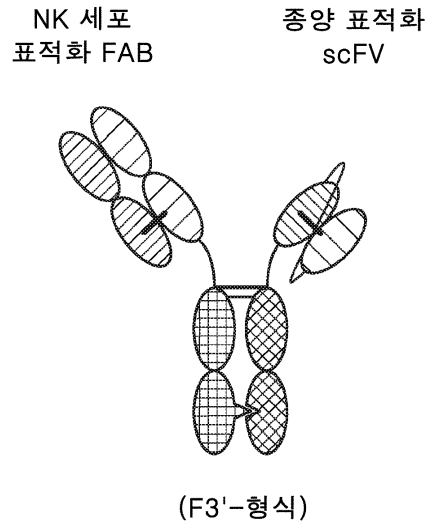
전체 청구항 수 : 총 126 항

(54) 발명의 명칭 다중-특이적 결합 단백질 및 그에 대한 개선

(57) 요약

본 발명은 단일-사슬 가변 단편(scFv) 항체, 다중-특이적 결합 단백질에서의 개선, 이러한 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 이러한 단백질 및 제약 조성물을 사용하는, 암의 치료를 포함한 치료 방법을 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C07K 16/2851 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/526 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/64 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

두, 진안

미국 02452 매사추세츠주 월섬 렉싱턴 스트리트
1105 유닛 4-5

펠런, 다니엘

미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 스티븐스 스트리트 30

그린버그, 아샤

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 폴른 로드 37

해니, 윌리엄

미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 링컨 로드 61

오'닐, 스티븐

미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 페전트 런 7

웨이, 로니

미국 02494 매사추세츠주 니덤 센트럴 애비뉴 120

룬드, 브래들리, 엠.

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

프린츠, 비앙카

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

명세서

청구범위

청구항 1

Ala-Ser를 포함하는 힌지를 통해 항체 불변 도메인에 연결된 단일-사슬 가변 단편 (scFv)을 포함하며, 여기서 상기 scFv는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 경쇄 가변 도메인과 디설파이드 브릿지를 형성하는 것인 폴리펩티드.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 디설파이드 브릿지가 중쇄 가변 도메인으로부터의 C44와 경쇄 가변 도메인으로부터의 C100 사이에 형성되는 것인 폴리펩티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 유연성 링커를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결되는 것인 폴리펩티드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 유연성 링커가 $(G_4S)_4$ 를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 경쇄 가변 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치하는 것인 폴리펩티드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 힌지가 아미노산 서열 Thr-Lys-Gly를 추가로 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 불변 도메인이 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 일부를 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항체 불변 도메인이 인간 IgG1 항체의 CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 항체 불변 도메인이 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이한 것인 폴리펩티드.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환에 의해 상이한 것인 폴리펩티드.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 scFv가 NKG2D 또는 종양-관련 항원에 결합하는 것인 폴리펩티드.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 scFv가 NKG2D에 결합하고, 상기 scFv의 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:94, 서열 번호:1, 서열 번호:44, 서열 번호:52, 서열 번호:60, 서열 번호:62, 서열 번호:70, 서열 번호:78, 서열 번호:86, 서열 번호:102, 서열 번호:322, 서열 번호:325, 서열 번호:328, 서열 번호:331, 서열 번호:334, 및 서열 번호:337로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:94와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:322와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:325와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:328과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:331과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:334와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 21

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:337과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 22

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:44와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기

경쇄 가변 도메인이 서열 번호:48과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 23

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:52와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:56과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 24

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:60과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:61과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 25

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:62와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:66과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 26

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:70과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:74와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 27

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:78과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:82와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 28

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:86과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:90과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 29

제14항에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:102와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:106과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 30

제13항에 있어서, 상기 scFv가 NKG2D에 결합하고, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:110과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:111과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 31

제13항에 있어서, 상기 scFv가 NKG2D에 결합하고, 상기 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:112와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인이 서열 번호:113과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 32

제13항에 있어서, 상기 scFv가 종양-관련 항원에 결합하고, 상기 종양-관련 항원이 ANO1, BCMA, EpCAM, CAIX, CEA, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSMA, 메소텔린, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-알파, PAPP-A, FLT3, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, HLA-E, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CLL1, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, 네티4, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5, 및 ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-카드헤린, 플렉신-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R,

시글렉-9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25, PTAFR, SIRPB1, TLR2, TLR4, CD300LB, ATP1A3, CCR5, MUC1 (또는 MUC1-C), 플렉신-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, EDNRB, OLR1, 및 TYRP1로 이루어진 군 으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 scFv를 포함하는 단백질.

청구항 34

(a) 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드를 포함하는 제1 항원-결합 자리;

(b) 제2 항원-결합 자리; 및

(c) 제2 항체 불변 도메인

을 포함하는 단백질.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 자리가 NKG2D에 결합하고, 상기 제2 항원-결합 자리가 종양-관련 항원에 결합하는 것인 단백질.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 자리가 종양-관련 항원에 결합하고, 상기 제2 항원-결합 자리가 NKG2D에 결합하는 것인 단백질.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항원 결합 자리가 scFv 또는 Fab를 포함하는 것인 단백질.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항체 불변 도메인이 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 항체 불변 도메인이 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 제2 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이한 것인 단백질.

청구항 41

(a) 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리;

(b) 제1 항원-결합 자리와 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 제2 항원-결합 자리;

(c) NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리; 및

(d) CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 제4 항원-결합 자리를 포함하는 단백질.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 자리가 scFv 또는 Fab를 포함하는 것인 단백질.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 제2 항원-결합 자리가 scFv 또는 Fab를 포함하는 것인 단백질.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 scFv 또는 Fab를 포함하는 것인 단백질.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양-관련 항원이 ANO1, BCMA, EpCAM, CAIX, CEA, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSMA, 메소텔린, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-알파, PAPP-A, FLT3, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, HLA-E, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CLL1, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, 넥틴4, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5, 및 ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-카드 헤린, 플렉신-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R, 시글렉 -9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25, PTAFR, SIRPB1, TLR2, TLR4, CD300LB, ATP1A3, CCR5, MUC1 (또는 MUC1-C), 플렉신-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, EDNRB, OLR1, 및 TYRP1로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 단백질.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:94, 서열 번호:1, 서열 번호:44, 서열 번호:52, 서열 번호:60, 서열 번호:62, 서열 번호:70, 서열 번호:78, 서열 번호:86, 서열 번호:102, 서열 번호:322, 서열 번호:325, 서열 번호:328, 서열 번호:331, 서열 번호:334, 및 서열 번호:337로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:94와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:322와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 49

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:325와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 50

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:328과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 51

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:331과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 52

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:334와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 53

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:337과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 54

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:44와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:48과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 55

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:52와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:56과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 56

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:60과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:61과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 57

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:62와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:66과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 58

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:70과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:74와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 59

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:78과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:82와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 60

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:86과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:90과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 61

제46항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:102와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:106과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 62

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:110과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:111과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 63

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 항원-결합 자리가 서열 번호:112와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:113과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 64

제41항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부가 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 65

제64항에 있어서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부가 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 66

제65항에 있어서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부가 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이한 것인 단백질.

청구항 67

- (a) NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리;
- (b) 항원-결합 T 세포 수용체 (TCR) 단편; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 추가의 항원-결합 자리를 포함하는 단백질.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 Fab 단편이고, 상기 항원-결합 TCR 단편이 단일-사슬 TCR (scTCR) 단편인 단백질.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 scTCR 단편이 Ala-Ser를 포함하는 힌지를 통해 항체 불변 영역의 폴리펩티드 사슬에 연결된 것인 단백질.

청구항 70

제67항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 scFv이고, 상기 항원-결합 TCR 단편이 세포의 TCR 단편인 단백질.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 scFv가 Ala-Ser를 포함하는 힌지를 통해 항체 불변 영역의 폴리펩티드 사슬에 연결된 것인 단백질.

청구항 72

제69항 또는 제71항에 있어서, 상기 힌지가 아미노산 서열 Thr-Lys-Gly를 추가로 포함하는 것인 단백질.

청구항 73

제67항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 Fab 단편이고, 항원-결합 TCR 단편이 세포외 TCR 단편인 단백질.

청구항 74

제67항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편과 동일한 항원에 결합하는 추가의 항원-결합 TCR 단편을 추가로 포함하는 단백질.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 scFv이고, 상기 항원-결합 TCR 단편 및 추가의 항원-결합 TCR 단편이 세포외 TCR 단편인 단백질.

청구항 76

제74항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 scFv이고, 상기 항원-결합 TCR 단편 및 추가의 항원-결합 TCR 단편이 scTCR 단편인 단백질.

청구항 77

제70항 내지 제72항 및 제75항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 scFv가 유연성 링커를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결된 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 유연성 링커가 $(G_4S)_4$ 를 포함하는 것인 단백질.

청구항 79

제70항 내지 제72항 및 제75항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 scFv가 경쇄 가변 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치한 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 80

제67항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인이 경쇄 가변 도메인과 디설파이드 브릿지를 형성하는 것인 단백질.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 디설파이드 브릿지가 중쇄 가변 도메인 내의 위치 44에서의 Cys와 경쇄 가변 도메인 내의 위치 100에서의 Cys 사이에 형성되고, 여기서 위치는 카바트 번호부여 하에 정의되는 것인 단백질.

청구항 82

제67항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 인간에서 NKG2D에 결합하는 것인 단백질.

청구항 83

제67항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:94, 서열 번호:1, 서열 번호:44, 서열 번호:52, 서열 번호:60, 서열 번호:62, 서열 번호:70, 서열 번호:78, 서열 번호:86, 서열 번호:102, 서열 번호:322, 서열 번호:325, 서열 번호:328, 서열 번호:331, 서열 번호:334, 및 서열 번호:337로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:94와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가

변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 85

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:322와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 86

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:325와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 87

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:328과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 88

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:331과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 89

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:334와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 90

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:337과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 91

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:44와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:48과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 92

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:52와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:56과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 93

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:60과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:61과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 94

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:62와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가

변 도메인 및 서열 번호:66과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 95

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:70과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:74와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 96

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:78과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:82와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 97

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:86과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:90과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 98

제83항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:102와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:106과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 99

제67항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:110과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:111과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 100

제67항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 자리가 서열 번호:112와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:113과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 101

제67항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 주요 조직적합성 복합체 (MHC)에 의해 제시되는 종양-관련 항원으로부터의 펩티드에 결합하는 것인 단백질.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:425의 아미노산 서열을 갖는 ELAVL4 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:351과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:352와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 103

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:426의 아미노산 서열을 갖는 인슐린 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:357과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:358과 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 104

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:340의 아미노산 서열을 갖는 TERT 펩티드에 결합하고, 상기 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:363과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가

변 도메인 및 서열 번호:364와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 105

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:341의 아미노산 서열을 갖는 ERBB2 펩티드에 결합하고, 상기 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:430과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:431과 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 106

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:342의 아미노산 서열을 갖는 WT1 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:434와 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:435와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 107

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:342의 아미노산 서열을 갖는 WT1 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:438과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:439와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 108

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A1에 의해 제시되는 서열 번호:343의 아미노산 서열을 갖는 MAGE-A3 펩티드에 결합하고, 상기 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:375와 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:376과 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 109

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:344의 아미노산 서열을 갖는 MART1 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:381과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:382와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 110

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:346의 아미노산 서열을 갖는 BIRC5 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:442와 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:443과 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 111

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:346의 아미노산 서열을 갖는 BIRC5 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:444와 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:445와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 112

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:347의 아미노산 서열을 갖는 PRAME 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:395와 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:396과 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 113

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:347의 아미노산 서열을 갖는 PRAME 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:401과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:402와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 114

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:347의 아미노산 서열을 갖는 PRAME 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:407과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및

서열 번호:408과 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 115

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:348의 아미노산 서열을 갖는 NY-ESO-1 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:413과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:414와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 116

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:348의 아미노산 서열을 갖는 NY-ESO-1 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:418과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:414와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 117

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:348의 아미노산 서열을 갖는 NY-ESO-1 펩티드에 결합하고, 항원-결합 TCR 단편이 서열 번호:421과 적어도 90% 동일한 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:422와 적어도 90% 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 118

제101항에 있어서, 상기 항원-결합 TCR 단편이 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:345의 아미노산 서열을 갖는 SSX2 펩티드에 결합하는 것인 단백질.

청구항 119

제67항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부가 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 120

제119항에 있어서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부가 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 121

제120항에 있어서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부가 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이한 것인 단백질.

청구항 122

제33항 내지 제121항 중 어느 한 항에 따른 단백질 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제제.

청구항 123

제33항 내지 제121항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 세포.

청구항 124

종양 및 자연 살해 세포를 제33항 내지 제121항 중 어느 한 항에 따른 단백질에 노출시키는 것을 포함하는, 종양 세포 사망의 향상 방법.

청구항 125

제33항 내지 제121항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제122항에 따른 제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, 상기 암이 급성 골수성 백혈병, 급성 골수단핵구 백혈병, B 세포 림프종, 방광암, 유방암, 결장직장암, 미만성 거대 B 세포 림프종 식도암, 유방 육종, 여포성 림프종, 위암, 위장암, 위장관 간질성 종양, 교모세포종, 두경부암, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신세포 암종, 신경모세포종, 비-소세포 폐암, 신경내분비 종양, 난소암, 및 췌장암, 전립선암, 육종, 소세포 폐암, T 세포 림프종, 고환암, 흉선 암종, 갑상선암, 요로상피세포암, 골수-유래 억제 세포에 의해 침윤된 암, 세포외 매트릭스 침착을 갖는 암, 높은 수준의 반응성 간질을 갖는 암, 및 신생혈관형성을 갖는 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 5월 28일 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/677,137의 이익 및 우선권을 청구하며, 상기 가특허 출원의 개시내용은 모든 목적상 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며, 이것은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 2019년 5월 28에 생성된 상기 ASCII 카피는 파일명이 DFY-049WO_SL_ST25.txt이며 크기가 340,101 바이트이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 단일-사슬 가변 단편 (scFv) 항체 및 다중-특이적 결합 단백질에서의 개선, 이러한 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 이러한 단백질 및 제약 조성물을 사용하는, 암의 치료를 포함한 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

[0007] 암은 이 질환을 치료하기 위한 문헌에 보고된 상당한 연구 노력 및 과학적 진보에도 불구하고 계속해서 심각한 건강 문제이다. 가장 빈번히 진단되는 암의 일부는 전립선암, 유방암 및 폐암을 포함한다. 전립선암은 남성에게 가장 흔한 형태의 암이다. 유방암은 여성의 주요 사망 원인으로 남아있다. 이들 암에 대한 현재의 치료 옵션은 모든 환자에게 효과적이지 않고/거나 상당한 부작용을 가질 수 있다. 다른 유형의 암도 기존 치료 옵션을 사용하여 치료하는 것이 도전적인 것으로 남아있다.

[0008] 암 면역요법은 고도로 특이적이고 환자 자신의 면역 시스템을 사용하여 암 세포의 파괴를 촉진시킬 수 있기 때문에 바람직하다. 이중 특이적 T-세포 관여자(engager)와 같은 융합 단백질은 종양 세포 및 T-세포에 결합하여 종양 세포의 파괴를 촉진시키는 문헌에 기재된 암 면역요법이다. 특정 종양-관련 항원 및 특정 면역 세포에 결합하는 항체가 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어 하기 참조: WO 2016/134371 및 WO 2015/095412.

[0009] 자연 살해 (NK) 세포는 내재 면역 시스템의 구성요소이고 순환 림프구의 대략 15%를 구성한다. NK 세포는 실질적으로 모든 조직에 침투하고, 원래 사전 감각의 필요성 없이 효과적으로 종양 세포를 죽이는 그의 능력을 특징으로 하였다. 활성화된 NK 세포는 세포 독성 T 세포와 유사한 수단에 의해 (즉, 퍼포린 및 그랜자임을 함유하는 세포용해(cytolytic) 과립을 통해, 뿐만 아니라 사망 수용체 경로를 통해) 표적 세포를 죽인다. 활성화된 NK 세포는 또한, 표적 조직에 대한 다른 백혈구의 동원을 촉진시키는 케모카인 및 IFN- γ 등의 염증성 시토카인을 분비한다.

[0010] NK 세포는 이들의 표면 상의 다양한 활성화 및 억제성 수용체를 통해 신호에 반응한다. 예를 들어, NK 세포가 건강한 자가-세포와 직면하는 경우, 이들의 활성화는 살해-세포 면역글로불린-유사 수용체 (KIR)의 활성화를 통해 억제된다. 다르게는, NK 세포가 외래 세포 또는 암 세포와 직면하는 경우, 이들은 이들의 활성화 수용체 (예: NKG2D, NCR, DNAM1)를 통해 활성화된다. NK 세포는 또한 이들의 표면 상의 CD16 수용체를 통해 일부 면역글로불린의 불변 영역에 의해 활성화된다. 활성화에 대한 NK 세포의 전반적 민감도는 자극성 및 억제성 신호의 합계에 따라 달라진다. NKG2D는 본질적으로 모든 자연 살해 세포에 의해 발현되는 유형-II 막형단 단백질이고, 여기서 NKG2D는 활성화 수용체의 역할을 한다. NKG2D는 또한 T 세포에서 발견되고, 여기서 이는 공동자극성 수용체로서 작용한다. NKG2D를 통해 NK 세포 기능을 조절하는 능력은 악성종양을 포함한 다양한 치료 상황에서 유용하다.

발명의 내용

요약

[0011]

[0012]

하나의 양태에서, 본 발명은 힌지(hinge) 서열을 통해 항체 불변 도메인에 연결된 단일-사슬 가변 단편(scFv)에서의 개선을 제공한다. 일부 구현예에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser를 포함한다. 일부 다른 구현예에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser 및 Thr-Lys-Gly를 포함한다. scFv는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, scFv는 NKG2D 또는 종양-관련 항원에 결합한다. 힌지 서열은 표적 항원에 대한 결합의 유연성을 제공한다.

[0013]

scFv의 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인과 디설파이드 브릿지를 형성한다. 예를 들어, 디설파이드 브릿지는 중쇄 가변 도메인의 C44 잔기와 경쇄 가변 도메인의 C100 잔기 사이에 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 유연성 링커, 예컨대 $(G_4S)_4$ (서열 번호:427)를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결된다. scFv의 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 N 말단에 위치한다. scFv의 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 C 말단에 위치한다.

[0014]

일부 구현예에서, scFv에 연결된 항체 불변 도메인은 CD16에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 불변 도메인은 IgG 항체, 예를 들어, 인간 IgG1 항체의 CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서는, 또 다른 항체 불변 도메인과의 이중이량체화를 가능하게 하도록 항체 불변 도메인 내에 돌연변이가 도입된다. 예를 들어, 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 불변 도메인으로부터 유래되는 경우, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이하다. 일부 구현예에서, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환에 의해 상이하다.

[0015]

또 다른 양태에서, 본 발명은 상기에 기재된 항체 불변 영역에 연결된 scFv를 함유하는 단백질을 제공한다. 일부 구현예에서, 단백질은 항체 불변 도메인에 연결된 scFv를 포함하는 제1 항원-결합 자리; 본원에 기재된 Fab 또는 scFv 형식을 취할 수 있는 제2 항원-결합 자리; 및 제2 항원-결합 자리에 연결된 제2 항체 불변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질은 다중-특이적이며, 여기서 제1 항원 결합 자리는 NKG2D에 결합하고, 제2 항원 결합 자리는 종양-관련 항원에 결합하고, 항체 불변 영역은 CD16에 결합한다.

[0016]

일부 다른 구현예에서, 단백질은 다중-특이적이며, 여기서 제1 항원 결합 자리는 종양-관련 항원에 결합하고, 제2 항원 결합 자리는 NKG2D에 결합하고, 항체 불변 영역은 CD16에 결합한다. scFv에 연결된 항체 불변 영역은 제2 항체 불변 영역과 이중이량체화될 수 있다. 이들 구현예에서 다중-특이적 결합 단백질은 자연 살해 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에, 또한 암 세포 상의 종양-관련 항원에 결합한다. 이러한 단백질은 1종 초과 의 NK-활성화 수용체에 관여할 수 있고, NKG2D에 대한 자연적 리간드의 결합을 차단할 수 있다. 특정 구현예에서, 단백질은 인간에서 NK 세포를 효능화(agonizing)할 수 있다. 일부 구현예에서, 단백질은 인간에서, 및/또는 다른 종, 예컨대 설치류 및/또는 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이에서 NK 세포를 효능화할 수 있다.

[0017]

또 다른 양태에서, 본 발명은 다중-특이적 결합 단백질을 제공하고, 단백질은 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리; 제1 항원-결합 자리와 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 제2 항원-결합 자리; NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 제4 항원-결합 자리를 함유한다. 항원 결합 자리 중 임의의 하나는 상기에 기재된 것들과 같은 Fab 또는 scFv의 형태를 취할 수 있다. 본원에서 제공되는 다중-특이적 결합 단백질은 종양-관련 항원의 2가 관여(bivalent engagement)를 제공하고, 이로써 암 세포 표면 상의 종양-관련 항원을 안정화시키고, NK 세포에 의한 암 세포를 향한 세포독성을 향상시킨다.

[0018]

일부 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질에 의한 종양-관련 항원의 2가 관여는 암 세포에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 보다 강한 결합을 제공하고, 이로써 암 세포를 향한, 특히 낮은 수준의 종양-관련 항원을 발현하

는 암 세포를 향한 NK 세포의 보다 강한 세포독성 반응을 촉진시킨다.

- [0019] 일부 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질은 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 일부를 혼입하며, 여기서 항체 Fc 도메인은 힌지 및 CH2 도메인 및/또는 인간 IgG 항체의 아미노산 서열 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 항체 불변 도메인과의 이중이량체화를 가능하게 하도록 항체 불변 도메인 내에 돌연변이가 도입될 수 있다. 예를 들어, 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 불변 도메인으로부터 유래되는 경우, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이하다.
- [0020] 일부 구현예에서, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환에 의해 상이하다.
- [0021] 상기에 기재된 종양-관련 항원 결합 자리는 임의의 종양-관련 항원, 예를 들어, ANO1, BCMA, EpCAM, CAIX, CEA, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSMA, 메소텔린, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-알파, PAPP-A, FLT3, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, HLA-E, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CLL1, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, 넥틴(Nectin)4, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5, 및 ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-카드헤린, 플렉신(Plexin)-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Axl, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R, 시글렉(Siglec)-9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25, PTAFR, SIRPB1, TLR2, TLR4, CD300LB, ATP1A3, CCR5, MUC1 (또는 MUC1-C), 플렉신-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Axl, EDNRB, OLR1, 및 TYRP1에 결합하는 자리일 수 있다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 (a) NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리; (b) 항원-결합 T 세포 수용체 (TCR) 단편; 및 (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 추가의 항원-결합 자리를 포함하는 단백질을 제공한다. 특정 구현예에서, 단백질은 종양-관련 항원 (TAA)에 결합하는 항원-결합 TCR 단편을 포함하는 다중-특이적 결합 단백질이다.
- [0023] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 Fab 단편이고, 항원-결합 TCR 단편은 단일-사슬 TCR (scTCR) 단편이다. 특정 구현예에서, scTCR 단편은 Ala-Ser를 포함하는 힌지를 통해 항체 불변 영역의 폴리펩티드 사슬에 연결된다. 특정 구현예에서, 힌지는 아미노산 서열 Thr-Lys-Gly를 추가로 포함한다.
- [0024] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 scFv이고, 항원-결합 TCR 단편은 세포외 TCR 단편이다. 특정 구현예에서, scFv는 Ala-Ser를 포함하는 힌지를 통해 항체 불변 영역의 폴리펩티드 사슬에 연결된다. 특정 구현예에서, 힌지는 아미노산 서열 Thr-Lys-Gly를 추가로 포함한다.
- [0025] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 Fab 단편이고, 항원-결합 TCR 단편은 세포외 TCR 단편이다.
- [0026] 특정 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질은 항원-결합 TCR 단편과 동일한 항원에 결합하는 추가의 항원-결합 TCR 단편을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 scFv이고, 항원-결합 TCR 단편 및 추가의 항원-결합 TCR 단편은 세포외 TCR 단편이다. 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 scFv이고, 항원-결합 TCR 단편 및 추가의 항원-결합 TCR 단편은 scTCR 단편이다.
- [0027] scFv를 함유하는 다중-특이적 결합 단백질의 특정 구현예에서, scFv는 유연성 링커를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결된 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 유연성 링커는 (G₄S)₄를 포함한다. 특정 구현예에서, scFv는 경쇄 가변 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치한 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

- [0028] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인과 디설파이드 브릿지를 형성한다. 특정 구현예에서, 디설파이드 브릿지는 중쇄 가변 도메인 내의 위치 44에서의 Cys와 경쇄 가변 도메인 내의 위치 100에서의 Cys 사이에 형성되고, 여기서 위치는 카바트(Kabat) 번호부여 하에 정의된다. 특정 구현예에서, 이러한 디설파이드 브릿지를 함유하는 항원-결합 자리는 scFv이다.
- [0029] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 인간에서 NKG2D에 결합한다.
- [0030] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 주요 조직적합성 복합체 (MHC)에 의해 제시되는 종양-관련 항원으로부터의 펩티드에 결합한다.
- [0031] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:425의 아미노산 서열을 갖는 ELAVL4 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:351과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:352와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:351과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:353)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:352와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:354)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:349에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:350에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0032] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:426의 아미노산 서열을 갖는 인슐린 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:357과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:358과 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:357과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:359)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:358과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:360)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:355에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:356에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0033] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:340의 아미노산 서열을 갖는 TERT 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:363과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:364와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:363과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:365)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:364와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:366)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:361에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:362에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0034] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:341의 아미노산 서열을 갖는 ERBB2 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:430과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:431과 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:430과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:367)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:431과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:368)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:428에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:429에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

- [0035] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:342의 아미노산 서열을 갖는 WT1 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:434와 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:435와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:434와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:369)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:435와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:370)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:432에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:433에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0036] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:342의 아미노산 서열을 갖는 WT1 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:438과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:439와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:438과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:371)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:439와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:372)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:436에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:437에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0037] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A1에 의해 제시되는 서열 번호:343의 아미노산 서열을 갖는 MAGE-A3 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:375와 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:376와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:375와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:377)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:376와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:378)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:373에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:374에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0038] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:344의 아미노산 서열을 갖는 MART1 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:381과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:382와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:381과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:383)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:382와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:384)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:379에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:380에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.
- [0039] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:346의 아미노산 서열을 갖는 BIRC5 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:442와 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:443과 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:442와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:389)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:443과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:390)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:440에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:441에 기재된 베타

사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:346의 아미노산 서열을 갖는 BIRC5 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:444와 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:445와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:444와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:391)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:445와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:392)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:385에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:386에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0041] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:347의 아미노산 서열을 갖는 PRAME 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:395와 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:396과 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:395와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:397)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:396과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:398)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:393에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:394에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:347의 아미노산 서열을 갖는 PRAME 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:401과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:402와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:401과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:403)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:402와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:404)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:399에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:400에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0043] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:347의 아미노산 서열을 갖는 PRAME 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:407과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:408과 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:407과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:409)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:408과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:410)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:405에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:406에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0044] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:348의 아미노산 서열을 갖는 NY-ESO-1 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:413과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:414와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:413과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:415)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:414와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:416)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현

예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:411에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:412에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0045] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:348의 아미노산 서열을 갖는 NY-ESO-1 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:418과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:414와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:418과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:415)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:414와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:416)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:417에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:412에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0046] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:348의 아미노산 서열을 갖는 NY-ESO-1 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:421과 관련된 알파 사슬 가변 도메인 및 서열 번호:422와 관련된 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:421과 동일한 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 알파 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 알파 사슬 가변 도메인의 CDR3 α 서열 (서열 번호:423)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 유사하게, 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:422와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 베타 사슬 가변 도메인을 포함하고/거나 베타 사슬 가변 도메인의 CDR3 β 서열 (서열 번호:424)과 동일한 아미노산 서열을 혼입한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:419에 기재된 알파 사슬 아미노산 서열 및 서열 번호:420에 기재된 베타 사슬 아미노산 서열을 포함한다.

[0047] 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:345의 아미노산 서열을 갖는 SSX2 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:387에 기재된 CDR3 α 서열을 혼입한 알파 사슬 가변 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 서열 번호:388에 기재된 CDR3 β 서열을 혼입한 베타 사슬 가변 도메인을 포함한다.

[0048] 특정 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질은 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부를 포함하며, 여기서 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부는 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부는 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 항체 불변 도메인과의 이중이량체화를 가능하게 하도록 항체 불변 도메인 내에 돌연변이가 도입될 수 있다. 예를 들어, 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 불변 도메인으로부터 유래되는 경우, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이하다. 일부 구현예에서, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환에 의해 상이하다.

[0049] NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리 (또한 "NKG2D 결합 자리"라 불림)를 함유하는 상기 폴리펩티드 또는 단백질 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, NKG2D 결합 자리는, 예컨대 서열 번호:1과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가짐으로써, 및/또는 서열 번호:1의 CDR1 (서열 번호:3 또는 서열 번호:307), CDR2 (서열 번호:4), 및 CDR3 (서열 번호:5 또는 서열 번호:308) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입함으로써, 서열 번호:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 서열 번호:1과 관련된 중쇄 가변 도메인은 다양한 경쇄 가변 도메인과 커플링되어 NKG2D 결합 자리를 형성할 수 있다. 예를 들어, 서열 번호:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 혼입한 NKG2D 결합 자리는, 서열 번호:2, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 및 43과 관련된 서열 중 임의의 하나로부

터 선택된 경쇄 가변 도메인을 추가로 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:1과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호: 2, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 및 43으로부터 선택된 서열 중 임의의 하나와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 혼입한다.

[0050] 다르게는, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:44와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:48과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:44와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:44의 CDR1 (서열 번호:45 또는 서열 번호:309), CDR2 (서열 번호:46), 및 CDR3 (서열 번호:47 또는 서열 번호:310) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:48과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:48의 CDR1 (서열 번호:49), CDR2 (서열 번호:50), 및 CDR3 (서열 번호:51) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.

[0051] 다른 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:52와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:56과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:52와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:52의 CDR1 (서열 번호:53 또는 서열 번호:311), CDR2 (서열 번호:54), 및 CDR3 (서열 번호:55 또는 서열 번호:312) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:56과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:56의 CDR1 (서열 번호:57), CDR2 (서열 번호:58), 및 CDR3 (서열 번호:59) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.

[0052] 다르게는, NKG2D 결합 자리는, 예컨대 각각 서열 번호:60과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 및 서열 번호:61과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가짐으로써, 서열 번호:60과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:61과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다.

[0053] 또 다른 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:62와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:66과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:62와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:62의 CDR1 (서열 번호:63), CDR2 (서열 번호:64), 및 CDR3 (서열 번호:65) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:66과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:66의 CDR1 (서열 번호:67), CDR2 (서열 번호:68), 및 CDR3 (서열 번호:69) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.

[0054] NKG2D 결합 자리는, 일부 구현예에서, 서열 번호:70과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:74와 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:70과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:70의 CDR1 (서열 번호:71 또는 서열 번호:313), CDR2 (서열 번호:72), 및 CDR3 (서열 번호:73 또는 서열 번호:314) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:74와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:74의 CDR1 (서열 번호:75), CDR2 (서열 번호:76), 및 CDR3 (서열 번호:77)과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.

[0055] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:78과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:82와 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:78과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:78의 CDR1 (서열 번호:79 또는 서열 번호:315), CDR2 (서열 번호:80), 및 CDR3 (서열 번호:81 또는 서열 번호:316) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:82와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:82의 CDR1 (서열 번호:83), CDR2 (서열 번호:84), 및 CDR3 (서열 번호:85) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.

- [0056] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:86과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:90과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:86과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:86의 CDR1 (서열 번호:87 또는 서열 번호:317), CDR2 (서열 번호:88), 및 CDR3 (서열 번호:89 또는 서열 번호:318) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:90과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:90의 CDR1 (서열 번호:91), CDR2 (서열 번호:92), 및 CDR3 (서열 번호:93) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0057] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:94와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:94와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:94의 CDR1 (서열 번호:95 또는 서열 번호:319), CDR2 (서열 번호:96), 및 CDR3 (서열 번호:97 또는 서열 번호:320) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:98과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:98의 CDR1 (서열 번호:99), CDR2 (서열 번호:100), 및 CDR3 (서열 번호:101) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0058] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:102와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:106과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:102와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:102의 CDR1 (서열 번호:103 또는 서열 번호:313), CDR2 (서열 번호:104), 및 CDR3 (서열 번호:105 또는 서열 번호:321) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:106과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:106의 CDR1 (서열 번호:107), CDR2 (서열 번호:108), 및 CDR3 (서열 번호:109) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0059] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:322와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:322와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:322의 CDR1 (서열 번호:95 또는 서열 번호:319), CDR2 (서열 번호:96), 및 CDR3 (서열 번호:323 또는 서열 번호:324) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:98과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:98의 CDR1 (서열 번호:99), CDR2 (서열 번호:100), 및 CDR3 (서열 번호:101) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0060] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:325와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:325와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:325의 CDR1 (서열 번호:95 또는 서열 번호:319), CDR2 (서열 번호:96), 및 CDR3 (서열 번호:326 또는 서열 번호:327) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:98과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:98의 CDR1 (서열 번호:99), CDR2 (서열 번호:100), 및 CDR3 (서열 번호:101) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0061] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:328과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:328과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:328의 CDR1 (서열 번호:95 또는 서열 번호:319), CDR2 (서열 번호:96), 및 CDR3 (서열 번호:329 또는 서열 번호:330) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:98과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:98의 CDR1 (서열 번호:99), CDR2 (서열 번호:100), 및 CDR3 (서열 번호:101) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.

- [0062] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:331과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:331과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:331의 CDR1 (서열 번호:95 또는 서열 번호:319), CDR2 (서열 번호:96), 및 CDR3 (서열 번호:332 또는 서열 번호:333) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:98과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:98의 CDR1 (서열 번호:99), CDR2 (서열 번호:100), 및 CDR3 (서열 번호:101) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0063] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:334과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:334와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:334의 CDR1 (서열 번호:95 또는 서열 번호:319), CDR2 (서열 번호:96), 및 CDR3 (서열 번호:335 또는 서열 번호:336) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:98과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:98의 CDR1 (서열 번호:99), CDR2 (서열 번호:100), 및 CDR3 (서열 번호:101) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0064] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는 서열 번호:337과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:98과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 예를 들어, NKG2D 결합 자리의 중쇄 가변 도메인은 서열 번호:337과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:337의 CDR1 (서열 번호:95 또는 서열 번호:319), CDR2 (서열 번호:96), 및 CDR3 (서열 번호:338 또는 서열 번호:339) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다. 유사하게, NKG2D 결합 자리의 경쇄 가변 도메인은 서열 번호:98과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일하고/거나, 서열 번호:98의 CDR1 (서열 번호:99), CDR2 (서열 번호:100), 및 CDR3 (서열 번호:101) 서열과 동일한 아미노산 서열을 혼입할 수 있다.
- [0065] 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는, 예컨대 각각 서열 번호:110과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 및 서열 번호:111과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가짐으로써, 서열 번호:110과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:111과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다. 일부 구현예에서, NKG2D 결합 자리는, 예컨대 각각 서열 번호:112와 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 및 서열 번호:113과 적어도 90% (예: 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가짐으로써, 서열 번호:112와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호:113과 관련된 경쇄 가변 도메인을 혼입할 수 있다.
- [0066] 본원에 기재된 단백질 중 임의의 하나를 함유하는 제제; 단백질을 발현하는 하나 이상의 핵산을 함유하는 세포, 및 단백질을 사용하는 종양 세포 사멸의 향상 방법이 또한 제공된다.
- [0067] 본 발명의 또 다른 양태는 환자에서의 암의 치료 방법을 제공한다. 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 치료될 암은 급성 골수성 백혈병, 급성 골수단핵구 백혈병, B 세포 림프종, 방광암, 유방암, 결장직장암, 미만성 거대 B 세포 림프종 식도암, 유방 육종, 여포성 림프종, 위암, 위장암, 위장관 간질성 종양, 교모세포종, 두경부암, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 신세포 암종, 신경모세포종, 비-소세포 폐암, 신경내분비 종양, 난소암, 및 췌장암, 전립선암, 육종, 소세포 폐암, T 세포 림프종, 고환암, 흉선 암종, 갑상선암, 요로상피세포암, 골수-유래 억제 세포에 의해 침윤된 암, T 조절 세포에 의해 침윤된 암, 세포외 매트릭스 침착을 갖는 암, 높은 수준의 반응성 간질을 갖는 암, 및 신생혈관형성을 갖는 암을 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0068] 도 1a-1c는 힌지를 통해 항체 불변 영역/도메인에 연결된 scFv를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질의 3개의 예시적 형식을 나타낸다. 도 1a는 종양-표적화 scFv 또는 단일-사슬 TCR (scTCR) 단편, NKG2D-표적화 Fab, 및 CD16에 결합하는 이중이량체화된 항체 불변 영역/도메인 ("CD 도메인")을 함유하는 삼중특이적 항체 (TriNKET)를 나타낸다. 항체 형식은 여기서 F3'-TriNKET로서 언급된다. 도 1b는 NKG2D-표적화 scFv, 종양-표적화 Fab 또

는 세포의 TCR 단편, 및 이중이량체화된 항체 불변 영역을 함유하는 항체를 나타낸다. 항체 형식은 여기서 F3-TriNKET로서 언급된다. 도 1c는 NKG2D-표적화 scFv, 종양-표적화 scFv 또는 scTCR 단편, 및 이중이량체화된 항체 불변 영역을 함유하는 항체를 나타낸다. 특정 예시적 TriNKET에서, NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리에 연결된 CD 도메인 상의 이중이량체화 돌연변이는 K360E 및 K409W를 포함하고; 반대쪽 CD 상의 이중이량체화 돌연변이는 Q347R, D399V 및 F405T를 포함한다.

도 2a는 제1 항원-결합 자리 또는 항원-결합 TCR 단편이 주요 조직적합성 복합체 (MHC)에 의해 제시된 종양-관련 항원 (예컨대 여기서 BCMA로 나타냄) 또는 그의 펩티드에 결합하고; 제2 항원-결합 자리가 NKG2D에 결합하고; 이중이량체화된 항체 불변 영역이 CD16에 결합하는 삼중특이적 항체 (TriNKET)를 나타낸다. 특정 예시적 TriNKET에서, NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리에 연결된 CD 도메인 상의 이중이량체화 돌연변이는 K360E 및 K409W를 포함하고; 반대쪽 CD 상의 이중이량체화 돌연변이는 Q347R, D399V 및 F405T를 포함한다.

도 2b-2c는 제1 항원 결합 자리 및 제2 항원 결합 자리, 또는 제1 항원-결합 TCR 단편 및 제2 항원-결합 TCR 단편이 동일한 MHC에 의해 제시된 종양-관련 항원으로부터의 동일한 종양-관련 항원 (예컨대 여기서 BCMA로 나타냄) 또는 동일한 펩티드에 결합하고; 제3 항원-결합 자리가 NKG2D에 결합하고; 이중이량체화된 항체 불변 영역이 CD16에 결합하는 삼중특이적 항체 (TriNKET)를 나타낸다. 이들 항체 형식은 여기서 F4-TriNKET로서 언급된다. 특정 예시적 TriNKET에서, NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리에 연결된 CD 도메인 상의 이중이량체화 돌연변이는 K360E 및 K409W를 포함하고; 반대쪽 CD 상의 이중이량체화 돌연변이는 Q347R, D399V 및 F405T를 포함한다. 도 2b는 Fab 형식의 2개의 제1 항원-결합 자리를 나타낸다. 도 2c는 scFv 형식의 2개의 제1 항원-결합 자리를 나타낸다.

도 3a-3c는 37°C에서 수행된 가속화 안정성 연구의 결과를 나타내고, 여기서 F3'-TriNKET는 4주에 걸쳐 안정적인 것으로 나타났다.

도 4는 정제된 F3'-TriNKET가 낮은 pH 유지 동안 안정적이었음을 보여준다.

도 5a 및 도 5b는 정제된 F3'-TriNKET가 pH와 관계 없이 동결-해동의 5 사이클 후에 안정적이었음을 보여준다 (도 5a는 PBS 중에서의 동결-해동 사이클을 나타내고, 도 5b는 pH 5.5의 시트레이트 중에서의 동결-해동 사이클을 나타냄).

도 6은 강제 열화 조건의 막대 그래프를 나타내고, 여기서 F3'-TriNKET는 안정적으로 남아있었다.

도 7은 HER2+ Colo-201 세포에 대한 F3'-TriNKET-HER2 또는 트라스투주맙의 결합을 나타낸다.

도 8은 Molm-13 세포 상에서 발현되는 CD33에 대한 F3'-TriNKET-CD33 또는 CD33 모노클로날 항체의 결합을 나타낸다.

도 9 및 도 10은, 각각, HER2-저 세포 라인 786-0, 및 HER2-고 세포 라인 SkBr-3에 대항하는 F3'-TriNKET-HER2-매개 세포독성을 나타낸다.

도 11 및 도 12는, 각각, 2개의 CD33 포지티브 인간 세포 라인, EOL-1 및 THP-1을 향한 F3'-TriNKET-CD33-매개 세포독성을 나타낸다.

도 13a는 Fc γ RIa에 결합하는 F3'-TriNKET-HER2가 헤르셉틴과 유사함을 보여준다.

도 13b는 Fc γ RIIa에 결합하는 F3'-TriNKET-HER2가 헤르셉틴과 유사함을 보여준다. 도 13c는 Fc γ RIIIa 158V에 결합하는 F3'-TriNKET-HER2가 헤르셉틴과 유사함을 보여준다.

도 14a는, 인간 HER2에 결합하는 HER2 결합자가 scFv인 F3'-TriNKET-HER2는, HER2 결합자가 Fab인 헤르셉틴과 유사함을 보여준다. FIG 14b는, 인간 CD33에 결합하는 CD33 결합자가 scFv인 F3'TriNKET-CD33은, CD33 결합자가 Fab인 CD33 모노클로날 항체와 유사함을 보여준다.

도 15는 F3-TriNKET-BCMA의 2-단계 정제가 99% 순도를 달성함을 보여준다.

도 16은 F3-TriNKET-CD33에 의한 고효능으로의 NKG2D 및 CD33 표적의 동시 관여를 나타낸다.

도 17은 F3-TriNKET-BCMA에 의한 고효능으로의 NKG2D 및 BCMA 표적의 동시 관여를 나타낸다.

도 18a는 F3-TriNKET 형식이 적어도 최대 14일 동안 안정적임을 보여준다. 도 18b는 F3-TriNKET 형식이 낮은 pH 유지 후에 안정적임을 보여준다. 도 18c는 F3-TriNKET 형식이 동결-해동의 적어도 최대 5 사이클 후에 안정

적임을 보여준다.

도 19는 상이한 NKG2D-결합 도메인을 갖는 BCMA 표적화 F4-TriNKET가 KMS12-PE 골수종 세포의 인간 NK 세포 세포용해를 향상시킴을 보여주는 선 그래프이다.

도 20은 상이한 NKG2D-결합 도메인을 갖는 BCMA 표적화 F4-TriNKET가 MM.1R 골수종 세포의 인간 NK 세포 세포용해를 향상시킴을 보여주는 선 그래프이다.

도 21은 MM.1R 골수종 세포에 대한 F4-TriNKET, 듀오바디(duobody)-TriNKET, 및 BCMA 모노클로날 항체의 결합을 보여주는 선 그래프이다.

도 22는 F4-TriNKET와의 인큐베이션이 시간에 따라 표면 BCMA 발현을 증가시킴을 보여주는 FACS이다.

도 23은 F4-TriNKET가 표면 BCMA를 안정화시킴을 보여주는 선 그래프이다.

도 24는 A49 결합자를 갖는 BCMA-표적화 F4-TriNKET가 30시간에 걸쳐 상이한 농도에서 듀오바디-TriNKET에 비해 KMS12-PE 골수종 세포의 보다 강력한 사멸을 매개함을 보여주는 막대 그래프이다.

도 25는 A49 결합자를 갖는 BCMA-표적화 F4-TriNKET가 30시간에 걸쳐 상이한 농도에서 듀오바디-TriNKET에 비해 MM.1S 골수종 세포의 보다 강력한 사멸을 매개함을 보여주는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

본 발명은 힌지 서열을 통해 항체 불변 도메인에 연결된 단일-사슬 가변 단편(scFv) 상의 개선을 제공한다. 힌지 서열은 항원에 결합하는 scFv의 유연성을 제공한다. 본 발명은 또한 scFv 중 하나 이상을 포함하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공하고, 여기서 다중-특이적 결합 단백질은 자연 살해 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 종양-관련 항원에 결합한다. 본 발명은 또한, 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 2개의 종양-관련 항원 결합 자리를 함유하고, 자연 살해 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 이러한 다중-특이적 결합 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 이러한 다중-특이적 결합 단백질을 사용하는 치료 방법 및 암의 치료 등의 목적을 위한 제약 조성물이 또한 제공된다. 본 발명의 다양한 양태를 하기에 섹션별로 기재하지만; 하나의 특정 섹션에 기재된 본 발명의 양태가 임의의 특정 섹션으로 제한되지는 않아야 한다.

본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구를 하기에서 정의한다.

용어 "a" 및 "an"은 본원에서 사용되는 바와 같이 "하나 이상"을 의미하고, 문맥에서 부적절하지 않다면 복수형을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유류(예: 뮌린, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)를 포함하나, 이에 제한되지는 않고, 보다 바람직하게는 인간을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항원-결합 자리"는 항원 결합에 참여하는 면역글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서, 항원 결합 자리는 중("H")쇄 및 경("L")쇄의 N-말단 가변("V")영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도 분기성 스트레치(highly divergent stretch)는, "프레임워크 영역" 또는 "FR"로서 공지된 보다 보존된 플랭킹 스트레치 사이에 개재된 "초가변 영역"으로서 언급된다. 따라서, 용어 "FR"은 면역글로불린에서 초가변 영역에 인접한 또는 이들 사이에서 자연적으로 나타나는 아미노산 서열을 지칭한다. 인간 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 서로에 대해 3차원 공간 내에 배치되어 항원-결합 표면을 형성한다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 대해 상보적이고, 중쇄 및 경쇄 각각의 3개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역", 또는 "CDR"로서 언급된다. 특정 동물, 예컨대 나뭇잎 및 연골 어류에서, 항원-결합 자리는 "단일 도메인 항체"를 제공하는 단일 항체 사슬에 의해 형성된다. 항원-결합 자리는 온전(intact) 항체 내에, 항원-결합 표면을 보유하는 항체의 항원-결합 단편 내에, 또는 단일 폴리펩티드 내에서 경쇄 가변 도메인에 중쇄 가변 도메인을 연결시키기 위해 펩티드 링커를 사용하는, 재조합 폴리펩티드, 예컨대 scFv 내에 존재할 수 있다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항원-결합 T 세포 수용체 단편" 및 "항원-결합 TCR 단편"은 상호교환가능하게 사용되고, 동족성 항원에 결합하는 T 세포 수용체(TCR)의 일부를 지칭한다. 인간 $\alpha\beta$ TCR에서, 항원-결

합 TCR 단편은 알파 사슬 가변 도메인 ($V\alpha$) 및 베타 사슬 가변 도메인 ($V\beta$)을 포함하고, 이들 각각은 3개의 상보성-결정 영역 (CDR)을 포함한다. CDR3 α 및 CDR3 β 라 불리는 추가변 루프는 항원 펩티드에 결합하기 위한 중심 위치를 차지하고; 생식계열-인코딩 CDR1 α , CDR2 α , CDR1 β , 및 CDR2 β 루프는 항원 펩티드를 제시하는 MHC와 가장 많은 접촉을 이룬다. 인간 $\gamma\delta$ TCR에서, 항원-결합 TCR 단편은 감마 사슬 가변 도메인 ($V\gamma$) 및 델타 사슬 가변 도메인 ($V\delta$)을 포함하고, 이들 각각은 3개의 CDR을 포함한다. 인간 $\gamma\delta$ TCR은 MHC 또는 MHC-관련 분자 (예: CD1, 내피 단백질 C 수용체 (EPCR), 또는 MHC 부류 I 폴리펩티드-관련 서열 A (MICA))에 의해 제시되는 항원 (예: 펩티드 또는 지질)을 인식한다. F1-ATPase 등의 다른 단백질 또한 $\gamma\delta$ TCR에 대한 항원을 제시할 수 있음을 이해한다. 항원-결합 TCR 단편은 온전 TCR 내에, 디설파이드 결합에 의해 연결된 TCR 사슬을 갖는 조작된 TCR 내에, 항원-결합 표면을 보유하는 온전 또는 조작된 TCR의 항원-결합 단편 내에, 또는 단일 폴리펩티드에서 펩티드 링커에 의해 연결된 TCR의 가변 도메인 (예: $V\alpha$ 및 $V\beta$)을 갖는 재조합 폴리펩티드 내에 존재할 수 있다. 항원-결합 TCR 단편의 비-제한적 예는 가변 도메인 (예: $V\alpha$ 및 $V\beta$) 및 불변 도메인 (예: $C\alpha$ 및 $C\beta$)을 포함하나 TCR의 연결 영역, 막횡단 영역, 및 세포질 영역이 없는 TCR 단편 (본원에서 "세포의 TCR 단편"으로서 언급됨), 및 펩티드 링커에 의해 연결된 TCR의 가변 영역 (예: $V\alpha$ 및 $V\beta$) (본원에서 "단일-사슬 TCR (scTCR) 단편"으로서 언급됨)을 포함한다.

[0076] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 유익한 또는 요망되는 결과를 달성하기에 충분한 화합물 (예: 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있고, 특정 제제 또는 투여 방식으로 제한되도록 의도되지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 병태, 질환, 장애 등의 개선, 또는 그의 증상의 개선을 제공하는 임의의 효과, 예를 들어 약화, 감소, 조절, 개선 또는 제거를 포함한다.

[0077] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은, 생체내 또는 생체외에서 진단적 또는 치료적 사용에서 특히 적합한 조성물을 구성하는, 활성제와 불활성 또는 활성인 담체의 조합을 지칭한다.

[0078] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체"는 표준 제약 담체, 예컨대 인산염 완충 식염수, 물, 에멀전 (예: 오일/물 또는 물/오일 에멀전 등), 및 다양한 유형의 습윤제 중 임의의 것을 지칭한다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 아주반트의 예에 대해서는, 예를 들어 하기 문헌을 참조한다: Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

[0079] 설명 전반에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖는 또는 포함하는(including 또는 comprising) 것으로 기재되는 경우, 또는 공정 및 방법이 특정 단계를 갖는 또는 포함하는 것으로 기재되는 경우, 추가로, 언급된 성분으로 이루어진, 또는 본질적으로 이루어진 본 발명의 조성물이 존재함을, 또한 언급된 가공처리 단계로 이루어진, 또는 본질적으로 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재함을 고려한다.

[0080] 일반적으로, 백분율을 명시하는 조성은 달리 구체화되지 않는다면 중량 기준이다. 또한, 변수에 정의가 수반되지 않는 경우, 변수의 이전 정의가 지배적이 된다.

[0081] I. 단백질

[0082] 본 발명은 힌지 서열을 통해 항체 불변 도메인에 연결된 단일-사슬 가변 단편 (scFv) 상의 개선을 제공한다. 일부 구현예에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser를 포함한다. 일부 다른 구현예에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser 및 Thr-Lys-Gly를 포함한다. scFv는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, scFv는 NKG2D 또는 종양-관련 항원에 결합한다. 힌지 서열은 표적 항원에 결합하는 scFv의 유연성을 제공한다.

[0083] scFv의 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 scFv의 안정성을 향상시키도록 경쇄 가변 도메인과 디설파이드 브릿지를 형성한다. 예를 들어, 디설파이드 브릿지는 중쇄 가변 도메인의 C44 잔기와 경쇄 가변 도메인의 C100 잔기 사이에 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 유연성 링커를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결된다. 사용될 수 있는 임의의 적합한 링커는, 예를 들어, $(G_4S)_4$ 링커일 수 있다. scFv의 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 N-말단에 위치한다. scFv의 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 C 말단에 위치한다.

[0084] 일부 구현예에서, scFv에 연결되는 항체 불변 도메인은 CD16에 결합하는 임의의 종의 항체의 불변 영역으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 인간 항체 불변 영역, 예컨대 인간 IgG1 불변 영역, IgG2 불변 영역, IgG3 불변 영역, 또는 IgG4 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 일부 다른 구현예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 또 다른 포유류, 예컨대 토끼, 개, 고양이, 마우스, 또는 말로부터의 항체 불변

영역과 적어도 90% 동일하다. 일부 구현예에서, 항체 불변 영역은 힌지, CH2 도메인, CH3 도메인 및 임의로 CH1 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지, CH2 도메인, CH3 도메인 및 임의로 CH1 도메인을 포함하는 항체 불변 영역은 인간 IgG1 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 항체 불변 영역은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0085] Fc 도메인 내에서, CD16 결합은 힌지 영역 및 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1 내에서, CD16과의 상호작용은 주로 CH2 도메인 내의 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239, 및 탄수화물 잔기 N-아세틸-D-글루코사민에 집중된다 (하기 문헌 참조: *Sondermann et al.*, *Nature*, 406 (6793):267-273). 공지된 도메인에 기초하여, 돌연변이가, 예컨대 파지-전사 라이브러리 또는 이스트 표면-전사 cDNA 라이브러리에 의해, CD16에 대한 결합 친화도를 향상시키거나 감소시키도록 선택될 수 있거나, 상호작용의 공지된 3차원 구조에 기초하여 디자인될 수 있다.

[0086] 일부 구현예에서, 항체 불변 도메인은 IgG 항체, 예를 들어, 인간 IgG1 항체의 CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서는, 또 다른 항체 불변 도메인과의 이중이량체화를 가능하게 하도록 항체 불변 도메인 내에 돌연변이가 도입된다. 예를 들어, 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 불변 도메인으로부터 유래되는 경우, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이하다. 일부 구현예에서, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환에 의해 상이하다.

[0087] 2개의 폴리펩티드 사슬의 이중이량체화를 가능하게 하는 돌연변이를 또한 포함하는 항체 불변 영역에 연결된 scFv의 예가 하기에 열거된다. 트라스투주맙으로부터의 중쇄 가변 도메인 (V_H) 및 경쇄 가변 도메인 (V_L)을 함유하는 scFv가 일례로서 사용된다. 각각의 서열은 이중이량체화 돌연변이 (밑줄)를 함유하는 V_L -(G_4S)₄- V_H -힌지 (AS)-Fc를 나타낸다. V_L 및 V_H 는 44 V_H -100 V_L S-S 브릿지 (밑줄)를 함유하고, 임의의 종양 표적화 또는 NKG2D 결합 항체로부터의 것일 수 있다. Ala-Ser (AS, 밑줄)는 유연성과 최적 기하구조 사이에 균형을 이루기 위해 엘보우 힌지 영역 서열에 포함된다. 특정 구현예에서는, 추가의 서열 Thr-Lys-Gly가 힌지에서 AS 서열에 부가될 수 있다. (G_4S)₄ 링커는 하기 단락에 열거된 서열에서 밑줄표시된다.

[0088] 트라스투주맙 -scFv-Fc A1 및 트라스투주맙 -scFv-Fc B1은 우선적으로 쌍을 이루고 이중이량체를 형성할 수 있다. 트라스투주맙 -scFv-Fc A2 및 트라스투주맙 -scFv-Fc B2는 우선적으로 쌍을 이루고 이중이량체를 형성할 수 있다.

[0089] 트라스투주맙 -scFv-Fc A1

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS
VPSRFGSGSRSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQGHYTPPTFGCGTKVEIK
GGGGSGGGSGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKKLEWVARIYPTNG
YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW
GQGTLVTVSS
AS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0090]

[0091] (서열 번호:303)

[0092] 트라스투주맵 -scFv-Fc B1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK
GGGGSGGGSGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNG
YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW
QGGLTLVTSS
AS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0093]

[0094] (서열 번호:304)

[0095] 트라스투주맵 -scFv-Fc A2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK
GGGGSGGGSGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNG
YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW
QGGLTLVTSS
AS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0096]

[0097] (서열 번호:305)

[0098] 트라스투주맵 -scFv-Fc B2

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK
GGGGSGGGSGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNG
YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW
QGGLTLVTSS
AS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0099]

[0100] (서열 번호:306)

[0101] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기에 기재된 항체 불변 영역에 연결된 scFv를 함유하는 단백질을 제공한다. 일부 구현예에서, 단백질은 항체 불변 도메인에 연결된 scFv를 포함하는 제1 항원-결합 자리; Fab 또는 scFv 형식을 취할 수 있는 제2 항원-결합 자리; 및 제2 항원-결합 자리에 연결된 제2 항체 불변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질은 다중-특이적이며, 여기서 제1 항원 결합 자리는 NKG2D에 결합하고, Fab 형태의 제2 항원 결합 자리는 종양-관련 항원에 결합하고, 항체 불변 영역은 CD16에 결합한다 (도 1b에 나타난 바와 같이, F3-TriKET로서 본원에서 언급됨). 일부 다른 구현예에서, 단백질은 다중-특이적이며, 여기서 제1 항원 결합 자리는 종양-관련 항원에 결합하고, Fab 형태의 제2 항원 결합 자리는 NKG2D에 결합하고, 항체 불변 영역은 CD16에 결합한다 (도 1a에 나타난 바와 같이, F3'-TriKET로서 본원에서 언급됨). scFv에 연결된 항체 불변 영역은 본원에 기재된 단백질의 제2 항원-결합 자리의 항체 불변 영역과 이중이량체화된다. 본원에 기재된 scFv를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질은 도 1a-1c에 나타난 바와 같이 다양한 형식을 취할 수 있다.

[0102] 다중-특이적 결합 단백질은 NK 세포, $\gamma \delta$ T 세포 및 CD8⁺ $\alpha \beta$ T 세포를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 NKG2D 수용체-발현 세포에 결합될 수 있다. NKG2D 결합에 따라, 다중-특이적 결합 단백질은 자연적 리간드, 예컨대 ULBP6 및 MICA를 NKG2D에 대한 결합 및 NKG2D 수용체 활성화로부터 차단할 수 있다.

[0103] 다중-특이적 결합 단백질은, 자연 살해 세포, 매크로파지, 호중구, 호산구, 비만 세포, 및 여포성 수지상 세포

를 포함한 백혈구의 표면 상의 Fc 수용체, CD16을 발현하는 세포에 결합한다.

- [0104] 암 세포 상의 종양-관련 항원, 및 자연 살해 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 대한 결합에 따라, 다중-특이적 결합 단백질 단백질은 1종 초과와 NK-활성화 수용체에 관여할 수 있고, NKG2D에 대한 자연적 리간드의 결합을 차단할 수 있다. 특정 구현예에서, 단백질은 인간에서의 NK 세포를 효능화할 수 있다. 일부 구현예에서, 단백질은 인간에서 및 설치류 및 시노물구스 원숭이 등의 다른 종에서 NK 세포를 효능화할 수 있다.
- [0105] 본 발명의 특정 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질은 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리; 제1 항원-결합 자리와 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 제2 항원-결합 자리; NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 제4 항원-결합 자리를 포함한다. 항원 결합 자리 중 임의의 하나는 Fab 또는 scFv의 형태를 취할 수 있다. 예시적 형식이 도 2b-2c에 나타나 있다. scFv의 V_H - V_L 및 V_L - V_H 배향 둘 다 본 개시내용의 구현예이다.
- [0106] 특정 구현예에서, 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 또는 제2 항원-결합 자리는 scFv이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다. 특정 구현예에서, 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 및 제2 항원-결합 자리는 각각 scFv이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다. 특정 구현예에서, 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 또는 제2 항원-결합 자리는 Fab이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다. 특정 구현예에서, 동일한 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 및 제2 항원-결합 자리는 각각 Fab이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 F4-TriNKET의 제1 항원-결합 자리 및 제2 항원-결합 자리는 동일한 아미노산 서열을 갖는다.
- [0107] 다른 구현예에서, 본원에 개시된 다중-특이적 결합 단백질은 종양-관련 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리; 상이한 항원에 결합하는 제2 항원-결합 자리; NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 제4 항원-결합 자리를 포함한다. 항원 결합 자리 중 임의의 하나는 Fab 또는 scFv (V_H - V_L 또는 V_L - V_H 배향 중 어느 한쪽)를 취할 수 있다. 특정 구현예에서, 2개의 상이한 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 또는 제2 항원-결합 자리는 scFv이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다. 특정 구현예에서, 2개의 상이한 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 및 제2 항원-결합 자리는 각각 scFv이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다. 특정 구현예에서, 2개의 상이한 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 또는 제2 항원-결합 자리는 Fab이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다. 특정 구현예에서, 2개의 상이한 항원에 결합하는 제1 항원-결합 자리 및 제2 항원-결합 자리는 각각 Fab이고, NKG2D에 결합하는 제3 항원-결합 자리는 scFv이다.
- [0108] 특정 구현예에서, 본원에서 제공되는 다중-특이적 결합 단백질 (본원에서 F4-TriNKET로서 언급됨)은 종양-관련 항원의 2가 관여를 제공하고, 이로써 암 세포 표면 상의 종양-관련 항원을 안정화시키고 유지하고, NK 세포에 의한 암 세포를 향한 세포독성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질에 의한 종양-관련 항원의 2가 관여는 암 세포에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 보다 높은 결합활성(avidity)을 제공하고, 이로써 암 세포를 향한, 특히 낮은 수준의 종양-관련 항원을 발현하는 암 세포를 향한 NK 세포로부터의 보다 강한 세포독성 반응을 촉진시킨다.
- [0109] 본 발명은 또한, (a) NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리; (b) 항원-결합 TCR 단편; 및 (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 추가의 항원-결합 자리를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 특정 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은 MHC에 의해 제시되는 종양-관련 항원 (TAA)으로부터의 펩티드, 예를 들어 인간 백혈구 항원 (HLA)에 의해 제시되는 인간 종양-관련 항원으로부터의 펩티드에 결합한다. 요소 (b)는 다양한 형식 (예: 가용성 형식), 예컨대 세포의 TCR 단편 또는 scTCR 단편으로 존재할 수 있다. 요소 (a) 및 (c)는 다양한 형식으로 존재할 수 있고/거나 상기에 개시된 다양한 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 요소 (c)는 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, (i) NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리에 연결된 제1 항체 불변 도메인, 및 (ii) 항원-결합 TCR 단편에 연결된 제2 항체 불변 도메인을 포함하며, 여기서 제1 및 제2 항체 불변 도메인은 이중이량체화될 수 있는 것인 항체 불변 영역 또는 그의 일부이다.
- [0110] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 Fab 단편이고, 항원-결합 TCR 단편은 scTCR 단편이다. 그의 NKG2D-결합 부분이 Fab이고 그의 TAA-결합 부분이 단일 사슬에서 펩티드 링커에 의해 연결된 가변 도메인을 포함함 (항체 불변 도메인에 연결된 scFv를 포함하는 제1 항원-결합 자리; Fab의 형태를 취하는 제2 항원-결합 자리; 및 제2 항원-결합 자리에 연결된 제2 항체 불변 도메인을 포함하며, 여기서 제1 항원 결합 자리는 종양-관련 항원에 결합

하고, 제2 항원 결합 자리는 NKG2D에 결합하고, 항체 불변 영역은 CD16에 결합하는 것인 다중-특이적 결합 단백질과 유사함)을 고려하면, 이 다중-특이적 결합 단백질의 형식은 또한, 도 1a에 나타난 바와 같이, F3'-TriNKET로서 본원에서 언급된다.

[0111] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 scFv이고, 항원-결합 TCR 단편은 세포의 TCR 단편이다. 그의 NKG2D-결합 부분이 scFv이고 그의 TAA-결합 부분이 가변 도메인 및 불변 도메인을 포함함 (항체 불변 도메인에 연결된 scFv를 포함하는 제1 항원-결합 자리; Fab의 형태를 취하는 제2 항원-결합 자리; 및 제2 항원-결합 자리에 연결된 제2 항체 불변 도메인을 포함하며, 여기서 제1 항원 결합 자리는 NKG2D에 결합하고, 제2 항원 결합 자리는 중앙-관련 항원에 결합하고, 항체 불변 영역은 CD16에 결합하는 것인 다중-특이적 결합 단백질과 유사함)을 고려하면, 이 다중-특이적 결합 단백질의 형식은 또한, 도 1b에 나타난 바와 같이, F3-TriNKET로서 본원에서 언급된다.

[0112] 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 scFv이고, 항원-결합 TCR 단편은 scTCR 단편이다. 이러한 형식은 도 1c에 나타나 있다. 특정 구현예에서, 항원-결합 자리는 Fab이고, 항원-결합 TCR 단편은 세포의 TCR 단편이다. 이러한 형식은 도 2a에 나타나 있다.

[0113] 특정 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질은 항원 (예: MHC에 의해 제시되는 TAA 펩티드)에 결합하는 제1 항원-결합 TCR 단편; 제1 항원-결합 TCR 단편과 동일한 항원에 결합하는 제2 항원-결합 TCR 단편; NKG2D에 결합하는 항원-결합 자리; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 일부, 또는 CD16에 결합하는 제4 항원-결합 자리를 포함한다. 다르게는, 제1 항원-결합 TCR 단편 및 제2 항원-결합 TCR 단편이 동일한 또는 상이한 MHC에 의해 제시되는 2개의 상이한 TAA 펩티드에 결합할 수 있음이 고려된다. 항원 결합 자리 중 임의의 하나는 Fab 또는 scFv의 형태를 취할 수 있다. 제1 및 제2 항원-결합 TCR 단편은 세포의 TCR 단편 또는 scTCR 단편 중 어느 한쪽의 형태를 취할 수 있다. 항원 (예: MHC에 의해 제시되는 TAA 펩티드)의 2가 관여를 제공하는 예시적 형식은 본원에서 F4-TriNKET로서 언급되고 도 2b-2c에 나타나 있다.

[0114] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 F4-TriNKET의 제1 항원-결합 TCR 단편 및 제2 항원-결합 TCR 단편은 동일한 MHC에 의해 제시되는 동일한 TAA 펩티드에 결합한다. 특정 구현예에서, 제1 항원-결합 TCR 단편 또는 제2 항원-결합 TCR 단편은 scFv이다. 특정 구현예에서, 제1 항원-결합 TCR 단편 및 제2 항원-결합 TCR 단편은 각각 scFv이다. 특정 구현예에서, 제1 항원-결합 TCR 단편 또는 제2 항원-결합 TCR 단편은 Fab이다. 특정 구현예에서, 제1 항원-결합 TCR 단편 및 제2 항원-결합 TCR 단편은 각각 Fab이다.

[0115] 본원에서 제공되는 항원-결합 TCR 단편을 갖는 F4-TriNKET는 항원 (예: MHC에 의해 제시되는 TAA 펩티드)의 2가 관여를 제공하고, 이로써 암 세포 표면 상의 TAA 펩티드를 안정화시키고 유지하고, NK 세포에 의한 암 세포를 향한 세포독성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 결합 단백질에 의한 TAA 펩티드의 2가 관여는 암 세포에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 보다 높은 결합활성을 제공하고, 이로써 암 세포를 향한, 특히 낮은 수준의 TAA 펩티드를 제시하는 암 세포를 향한 NK 세포로부터의 보다 강한 세포독성 반응을 촉진시킨다.

[0116] 본 발명이 단백질이 scFv를 포함하는 경우, V_H 는 V_L 의 C-말단 또는 N-말단 중 어느 한쪽에 위치할 수 있음을 이해한다. 유사하게, 본 발명의 단백질이 scTCR 단편을 포함하는 경우, V_α 는 V_β 의 C-말단 또는 N-말단 중 어느 한쪽에 위치할 수 있다.

[0117] F3/F3' 및 F4-TriNKET 내로 혼입될 수 있는 NKG2D 결합 자리 및 중앙-관련 항원 결합 자리 또는 항원-결합 TCR 단편의 예시적 서열이 본원에서 열거된다.

[0118] **NKG2D-결합 자리**

[0119] 표 1에, 조합되어 NKG2D에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열이 열거된다. 달리 지시되지 않는다면, 표 1에 제공된 CDR 서열은 카바트 하에 결정된 것이다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 Fab 형식으로 배열된다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 함께 융합되어 scFv를 형성한다.

[0120] NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 대한 이들의 결합 친화도에 있어 다를 수 있지만, 이들은 모두 인간 NKG2D 및 NK 세포를 활성화시킨다.

표 1		
클론	중쇄 가변 영역 아미노산 서열	경쇄 가변 영역 아미노산 서열
ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:1) CDR1: GSFSGYYWS (비-카바트) (서열 번호:3) 또는 GYYWS (서열 번호:307) CDR2: EIDHSGSTNYNPSLKS (서열 번호:4) CDR3: ARARGPWSFDP (비-카바트) (서열 번호:5) 또는 ARGPWSFDP (서열 번호:308)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYNSYPITFGGGTKVEIK (서열 번호:2)
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:6)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPITFGGGTKVEIK (서열 번호:7)
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:8)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPDDEFATYY CQQYHSFYTFGGGTKVEIK (서열 번호:9)

[0121]

ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:10)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFGSG GSGTEFTLTISLQPDDEFATYY CQQSNSYYTFGGGKVEIK (서열 번호:11)
ADI-27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:12)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFGSGG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYNSYPTFGGGKVEIK (서열 번호:13)
ADI-28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWGFDPPWGQGTLVTVSS (서열 번호:14)	ELQMTQSPSSLSASVGDRVITIT CRTSQSISSYLNWYQQKPGQPP KLLIYWASTRESGVPRDFSGSG SGTDFLTISLQPEDSATYYC QQSYDIPYTFGQGKLEIK (서열 번호:15)
ADI-28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:16)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFGSGG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYGSFPITFGGGKVEIK (서열 번호:17)
ADI-28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:18)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFGSGG SGTDFLTISLQPDDEFATYYC QQSKEVPWTFGQGKVEIK (서열 번호:19)
ADI-29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA

[0122]

	EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:20)	PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYNSFPTFGGGTKVEIK (서열 번호:21)
ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:22)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG GSGTEFTLTISLQPDDEFATYY CQQYDIYPTFGGGTKVEIK (서열 번호:23)
ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:24)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYDSYPTFGGGTKVEIK (서열 번호:25)
ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:26)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYGSFPTFGGGTKVEIK (서열 번호:27)
ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:28)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYQSFPPTFGGGTKVEIK (서열 번호:29)
ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTSK	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG

[0123]

	NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:30)	SGTEFTLTISLQPDDFATYYC QQYSSFSTFGGGTKVEIK (서열 번호:31)
ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:32)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDFATYYC QQYESYSTFGGGTKVEIK (서열 번호:33)
ADI-29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:34)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDFATYYC QQYDSFITFGGGTKVEIK (서열 번호:35)
ADI-29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:36)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDFATYYC QQYQSYPTFGGGTKVEIK (서열 번호:37)
ADI-29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:38)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPDDFATYY CQQYHSFPTFGGGTKVEIK (서열 번호:39)
ADI-29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIG EIDHSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPDDFATYY CQQYELYSYTFGGGTKVEIK

[0124]

	(서열 번호:40)	(서열 번호:41)
ADI-29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:42)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYC QQYDTFITFGGGTKVEIK (서열 번호:43)
ADI-27727	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG DSSIRHAYYYYGMDVWGQGTITVTV SS (서열 번호:44) CDR1: GTFSSYAIS (비-카바트) (서열 번호:45) 또는 SYAIS (서열 번호:309) CDR2: GIIPIFGTANYAQKFQG (서열 번호:46) CDR3: ARGDSSIRHAYYYYGMDV (비-카바트) (서열 번호:47) 또는 GDSSIRHAYYYYGMDV (서열 번호:310)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLA WYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQYYSTPITFGGGT KVEIK (서열 번호:48) CDR1: KSSQSVLYSSNNKNYLA (서열 번호:49) CDR2: WASTRES (서열 번호:50) CDR3: QQYYSTPIT (서열 번호:51)
ADI-29443 (F43)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISSSSYYWGWRQPPGKGLEWIGS IYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSDR FHPYFDYWQGTLVTVSS (서열 번호:52) CDR1: GSISSSSYYWG (비-카바트) (서열 번호:53) 또는 SSSYYWG (서열 번호:311)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSRYLA WYQKPGQA PRLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISLEPEFAVYY CQQFDTPPTFGGGTKVEIK (서열 번호:56) CDR1: RASQSVSRYLA (서열 번호:57) CDR2: DASNRAT (서열 번호:58)

[0125]

	CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS (서열 번호:54) CDR3: ARGSDRFHPYFDY (비- 카바트) (서열 번호:55) 또는 GSDRFHPYFDY (서열 번호:312)	CDR3: QQFDTWPPT (서열 번호:59)
ADI-29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG EIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAR GPWSFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:60)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYCE QYDSYPTFGGGTKVEIK (서열 번호:61)
ADI-28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARR GRKASGSFYFYYGMDVWGQGTIV TVSS (서열 번호:62) CDR1: GTFSSYAIS (비-카바트) (서열 번호:63) CDR2: GIIPIFGTANYAQKFQG (서열 번호:64) CDR3: ARRGRKASGSFYFYYGMDV (비-카바트) (서열 번호:65)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CESSQSLNLSGNQKNYLTWYQ QKPGQPPKPLIYWASTRESGVP DRFSGSGGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQNDYSYPYTFGQG TKLEIK (서열 번호:66) CDR1: ESSQSLNLSGNQKNYLT (서열 번호:67) CDR2: WASTRES (서열 번호:68) CDR3: QNDYSYPYT (서열 번호:69)
ADI-29379 (E79)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA SGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCA RGAPNYGDTTHDYFYYMDVWGKGT TVTVSS (서열 번호:70)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAVYY CQQYDDWPFTFGGGTKVEIK (서열 번호:74)

[0126]

	CDR1: YTFTSYMH (비-카바트) (서열 번호:71) 또는 SYMH (서열 번호:313) CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (서열 번호:72) CDR3: ARGAPNYGDTTHDYYMDV (비-카바트) (서열 번호:73) 또는 GAPNYGDTTHDYYMDV (서열 번호:314)	CDR1: RASQSVSSNLA (서열 번호:75) CDR2: GASTRAT (서열 번호:76) CDR3: QQYDDWPFT (서열 번호:77)
ADI-29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCA SGYTFTGYMHVVRQAPGQGLEW MGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT RDTISISTAYMELSLRSDDTAVYYC ARDTGEYYDTDDHGMDVWGQGT TVTVSS (서열 번호:78) CDR1: YTFTGYMH (비-카바트) (서열 번호:79) 또는 GYMH (서열 번호:315) CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG (서열 번호:80) CDR3: ARDTGEYYDTDDHGMDV (비-카바트) (서열 번호:81) 또는 DTGEYYDTDDHGMDV (서열 번호:316)	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQ QDDYWPPTFGGGTKVEIK (서열 번호:82) CDR1: RASQSVSSNLA (서열 번호:83) CDR2: GASTRAT (서열 번호:84) CDR3: QQDDYWPPT (서열 번호:85)
ADI-27744 (A44)	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKD GGYYDSGAGDYWGQGTLLTVSS (서열 번호:86)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQGVSYPRTFGGGKVEIK (서열 번호:90)

[0127]

	CDR1: FTFSSYAMS (비-카바트) (서열 번호:87) 또는 SYAMS (서열 번호:317) CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG (서열 번호:88) CDR3: AKDGGYYDSGAGDY (비-카바트) (서열 번호:89) 또는 DGGYYDSGAGDY (서열 번호:318)	CDR1: RASQGIDSWLA (서열 번호:91) CDR2: AASSLQS (서열 번호:92) CDR3: QQGVSYPRIT (서열 번호:93)
ADI-27749 (A49)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPWGQGTLLTVSS (서열 번호:94) CDR1: FTFSSYSMN (비-카바트) (서열 번호:95) 또는 SYSMN (서열 번호:319) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (서열 번호:96) CDR3: ARGAPMGAAAGWFDP (비-카바트) (서열 번호:97) 또는 GAPMGAAAGWFDP (서열 번호:320)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGGGTKVEIK (서열 번호:98) CDR1: RASQGISSWLA (서열 번호:99) CDR2: AASSLQS (서열 번호:100) CDR3: QQGVSPRT (서열 번호:101)
ADI-29378 (E78)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAREGAGFAYGMDYYMDVWGKGTITVTVSS (서열 번호:102) CDR1: YFTSYMH (비-카바트) (서열 번호:103) 또는 SYMH (서열 번호:313)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFAVYYCQQSDNWPFTFGGGTKVEIK (서열 번호:106) CDR1 (서열 번호:107) - RASQSVSSYLA CDR2 (서열 번호:108) - DASNRAT

[0128]

	CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (서열 번호:104) CDR3: AREGAGFAYGMDYYYYMDV (비-카바트) (서열 번호:105) 또는 EGAGFAYGMDYYYYMDV (서열 번호:321)	CDR3 (서열 번호:109) - QQSDNWPFT
A49MI	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNALNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PIGAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:322) CDR1: FTFSSYSMN (비-카바트) (서열 번호:95) 또는 SYSMN (서열 번호:319) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (서열 번호:96) CDR3: ARGAPIGAAAGWFDP (비-카바트) (서열 번호:323) 또는 GAPIGAAAGWFDP (서열 번호:324)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGGGTKVEIK (서열 번호:98) CDR1: RASQGISSWLA (서열 번호:99) CDR2: AASSLQS (서열 번호:100) CDR3: QQGVSPRT (서열 번호:101)
A49MQ	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNALNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PQGAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (서열 번호:325) CDR1: FTFSSYSMN (비-카바트) (서열 번호:95) 또는 SYSMN (서열 번호:319) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (서열 번호:96)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGGGTKVEIK (서열 번호:98) CDR1: RASQGISSWLA (서열 번호:99) CDR2: AASSLQS (서열 번호:100)

[0129]

	CDR3: ARGAPQGAAAGWFDP (비-카바트) (서열 번호:326) 또는 GAPQGAAAGWFDP (서열 번호:327)	CDR3: QQGVSPFRT (서열 번호:101)
A49ML	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PLGAAAGWFDPWGQGLTVTVSS (서열 번호:328) CDR1: FTFSSYSMN (비-카바트) (서열 번호:95) 또는 SYSMN (서열 번호:319) CDR2: SISSSSYIYYADSVKG (서열 번호:96) CDR3: ARGAPLGAAAGWFDP (비-카바트) (서열 번호:329) 또는 GAPLGAAAGWFDP (서열 번호:330)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLPEDFATYY CQQGVSPFRTFGGGTKVEIK (서열 번호:98) CDR1: RASQGISSWL (서열 번호:99) CDR2: AASSLQS (서열 번호:100) CDR3: QQGVSPFRT (서열 번호:101)
A49MF	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PFGAAAGWFDPWGQGLTVTVSS (서열 번호:331) CDR1: FTFSSYSMN (비-카바트) (서열 번호:95) 또는 SYSMN (서열 번호:319) CDR2: SISSSSYIYYADSVKG (서열 번호:96) CDR3: ARGAPFGAAAGWFDP (비-카바트) (서열 번호:332) 또는 GAPFGAAAGWFDP (서열 번호:333)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLPEDFATYY CQQGVSPFRTFGGGTKVEIK (서열 번호:98) CDR1: RASQGISSWL (서열 번호:99) CDR2: AASSLQS (서열 번호:100) CDR3: QQGVSPFRT (서열 번호:101)

[0130]

A49MV	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PVGAAAGWFDWPWGQGLTVTVSS (서열 번호:334) CDR1: FTFSSYSMN (비-카바트) (서열 번호:95) 또는 SYSMN (서열 번호:319) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (서열 번호:96) CDR3: ARGAPVGAAAGWFDP (비- 카바트) (서열 번호:335) 또는 GAPVGAAAGWFDP (서열 번호:336)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGVSPRTFGGGTKVEIK (서열 번호:98) CDR1: RASQGISSWLA (서열 번호:99) CDR2: AASSLQS (서열 번호:100) CDR3: QQGVSPRT (서열 번호:101)
A49-공통	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS SISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGA PXGAAAGWFDWPWGQGLTVTVSS, 여기서 X는 M, L, I, V, Q, 또는 F 임 (서열 번호:337) CDR1: FTFSSYSMN (비-카바트) (서열 번호:95) 또는 SYSMN (서열 번호:319) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (서열 번호:96) CDR3: ARGAPXGAAAGWFDP, 여기서 X는 M, L, I, V, Q, 또는 F 임 (비-카바트) (서열 번호:338) 또는 GAPXGAAAGWFDP, 여기서 X는 M, L, I, V, Q, 또는 F 임 (서열 번호:339)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGVSPRTFGGGTKVEIK (서열 번호:98) CDR1: RASQGISSWLA (서열 번호:99) CDR2: AASSLQS (서열 번호:100) CDR3: QQGVSPRT (서열 번호:101)

[0131]

[0132]

다르게는, 서열 번호:110에 의해 표시된 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:111에 의해 표시된 경쇄 가변 도메인과 쌍을 이루어 NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 자리를 형성할 수 있고, 이는 US 9,273,136에 나타나 있다.

[0133]

서열 번호:110

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGS
NKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRGLGDGTYFDYW
GQGTTVTVSS

[0134]

[0135]

서열 번호:111

QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDLPSG
VSDRFSGSKSGTSAFLAISGLOSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVL

[0136]

[0137]

다르게는, 서열 번호:112에 의해 표시되는 중쇄 가변 도메인이 서열 번호:113에 의해 표시된 경쇄 가변 도메인과 쌍을 이루어 NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 자리를 형성할 수 있고, 이는 US 7,879,985에 나타나 있다.

[0138] 서열 번호:112

QVHLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSDDSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGHISYSGSAN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANWDDAFNIWGQGTMTVTS
S

[0139]

[0140] 서열 번호:113

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI
PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSSPWTFGQGTKVEIK

[0141]

[0142] **종양-관련 항원 결합 자리**

[0143]

본원에서 사용되는 종양-관련 항원은 암과 관련된 단백질, 당단백질, 강글리오시드, 탄수화물, 지질을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 항원을 의미한다. 이러한 항원은 악성 세포 상에서 또는 종양-관련 혈관, 세포외 매트릭스, 간엽성 간질, 또는 면역 침윤물 등의 종양 미세환경에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 종양-관련 항원은 암 세포 상에서 발현되는 ANO1, BCMA, EpCAM, CAIX, CEA, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSMA, 메소텔린, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-알파, PAPP-A, FLT3, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, HLA-E, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CLL1, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, 넵틴4, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5, 및 ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-카드헤린, 플렉신-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R, 시글렉-9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25, PTAFR, SIRPB1, TLR2, TLR4, CD300LB, ATP1A3, CCR5, MUC1 (또는 MUC1-C), 플렉신-A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, EDNRB, OLR1, 및 TYRP1을 포함할 수 있다.

[0144]

종양-관련 항원 결합 자리는 임의의 종양-관련 항원에 결합하도록 발달될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양-관련 항원 결합 자리는, 쌍을 이루어 종양-관련 항원에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 Fab 형식으로 배열된다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 함께 융합되어 scFv를 형성한다. 예시적 종양-관련 항원 결합 자리가 하기에 열거된다.

[0145] 표 2에, 조합되어 BCMA에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열이 열거된다.

표 2		
클론	중쇄 가변 도메인 펩티드 서열	경쇄 가변 도메인 펩티드 서열
1 (US14/776, 649)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYSFPDYYINWVRQAPGQGL EWMGWIFYFASGNSEYNQKFTGR VTMTRDTSSSTAYMELSSLRSED AVYFCASLYDYDWYFDVWGQGT MVTVSS (서열 번호:114) CDR1(서열 번호:115) - DYYIN CDR2 (서열 번호:116) - WIFYFASGNSEYNQKFTG CDR3 (서열 번호:117) - LYDYDWYFDV	DIVMTQTPLSLSVTPGEPASISCKS SQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQ SPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGADFTLKISRVEAEDVGVYYCA ETSHVPWTFGQGTKLEIK (서열 번호:118) 또는 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCK SSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPG QSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCS QSSIYPWTFGQGTKLEIK (서열 번호:119) CDR1(서열 번호:120) - KSSQSLVHSNGNTYLH CDR2 (서열 번호:121) - KVSNRFS CDR3 - AETSHVPWT (서열 번호:122) 또는 SQSSIYPWT (서열 번호:123)
2 (PCT/US15 /64269)	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKA SGYTFTDYSINWVKRAPGKGLK WMGWINTETREPAYAYDFRGRF AFSLETSASTAYLQINNLYEDTA TYFCALDYSYAMDYWGQGTSTV VSS (서열 번호:124) CDR1 (서열 번호:125) - DYSIN	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCR ASESVTILGSHLIHWYQQKPGQPP TLTIQLASNVQTGVPARFSGSGSR TDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQS RTIPRTFGGGTKLEIK (서열 번호:128) CDR1 (서열 번호:129) - RASESVTILGSHLIH

[0146]

	CDR2 (서열 번호:126) - WINTETREPAYAYDFR CDR3 (서열 번호:127) - DYSYAMDY	CDR2 (서열 번호:130) - LASNVQT CDR3 (서열 번호:131) - LQSRTIPRT
3 (US14/122, 391)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK ASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGL EWMGATYRGHSDTYYNQKFKGR VTITADKSTSTAYMELSSLRSED AVYYCARGAIYNGYDVLNWDGQ GTLVTVSS (서열 번호:132) CDR1 (서열 번호:133) - NYWMH CDR2 (서열 번호:134) - ATYRGHSDTYYNQKFKG CDR3 (서열 번호:135) - GAIYNGYDVLN	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCS ASQDISNYLNWYQKPGKAPKL LIYYTSNLHSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYRKL PWTFGQGTKLEIKR (서열 번호:136) CDR1 (서열 번호:137) - SASQDISNYLN CDR2 (서열 번호:138) - YTSNLHS CDR3 (서열 번호:139) - QYRKLPT
4 (US201700 51068)	QLQLQESGPGLVKPSLTSLTCTV SGGSISSSYFWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGITYYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARHDGATAGLFDYWGQGTIVT VSS (서열 번호:140) CDR1: SSSYFWG (서열 번호:141) CDR2: SIYYSGITYYNPSLKS (서열 번호:142) CDR3: HDGATAGLFDY (서열 번호:143)	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGG NNIGSKSVHWYQPPGQAPVVV VYDDSDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSS SDHVVFGGGKLTIVL (서열 번호:144) CDR1: GGNIGSKSVH (서열 번호:145) CDR2: DSDRPS (서열 번호:146) CDR3: QVWDSSDHVV (서열 번호:147)
5	EVQLLESGLGVQPGSLRLSCA ASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCR ASQSVSDEYLSWYQKPGQAPR

[0147]

(WO20170 21450)	EWVSAISGPGSSTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKVLGWFDYWGQGTIVT TVSS (서열 번호:148) CDR1: RASQSVSDEYLS (서열 번호:149) CDR2: SASTRAT (서열 번호:150) CDR3: QQYGYPPDFT (서열 번호:151)	LLIHSASTRATGIPDRFSGSGSGT DFTLAISRLEPEDFAVYYCQQYG YPPDFTFGQGTKVEIK (서열 번호:152) CDR1: RASQSVSDEYLS (서열 번호:153) CDR2: SASTRAT (서열 번호:154) CDR3: QQYGYPPDFT (서열 번호:155)

[0148]

[0149]

다르게는, BCMA-결합 도메인은 EM-801 및 EM-901에서 하기에 열거되는 바와 같은 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가

변 도메인을 포함할 수 있다.

[0150] EM-801 중쇄 가변 도메인 (서열 번호:157):

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG

CDR1 CDR2

STYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGT

CDR3

[0151] VTVSS

[0152] EM-801 경쇄 가변 도메인 (서열 번호:158):

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI

[0153] CDR1 CDR2

[0154] PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGYPPDFTFGQGTKVEIK

[0154]

[0155] EM-901 중쇄 가변 도메인 (서열 번호:159)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNAMGWVRQAPGKGLEWVSAISGPGS

CDR1 CDR2

STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAKVLGWFDYWGQGT

CDR3

[0156] VTVSS

[0157] EM-901 경쇄 가변 도메인 (서열 번호:160)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSDEYLSWYQQKPGQAPRLLIHSASTRATGI

CDR1 CDR2

PDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDFAVYYCQQYGYPPDFTFGQGTKVEIK

CDR3

[0158]

[0159] 다르게는, BCMA에 결합할 수 있는 신규한 항원-결합 자리는 서열 번호:156에 의해 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대하여 스크리닝함으로써 동정될 수 있다.

[0160] 서열 번호:156

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTSVKGTNAIL
WTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILP
RGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSA
TEIEKSISAR

[0161]

[0161]

[0162] 표 3에, 조합되어 CD33에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열이 열거된다. CD33-결합 도메인은 CD33에 대한 이들의 결합 친화도에 있어 다를 수 있다.

표 3		
	중쇄 가변 도메인 펩티드 서열	경쇄 가변 도메인 펩티드 서열
ADI-10159 [Ab1] (G59)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYGMSWVRQAPGK GLEWVANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAREGGPYDSS GYFVYYGMDVWGQTTVTSS [서열 번호:161] CDR1: FTFSSYGMS [서열 번호:162] CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG [서열 번호:163] CDR3: AREGGPYDSSGYFVYYGMDV [서열 번호:164]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYDASSLESGVPSRFGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQYESF PTFGGGTKVEIK [서열 번호 165] CDR1: RASQSISSWLA [서열 번호:166] CDR2: DASSLES [서열 번호:167] CDR3: QQYESFPT [서열 번호:168]
ADI-10177 [Ab2]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYWMSWVRQAPGK GLEWVANIKQDGSEKYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARPLNAGELDV WGQGTMTVTSS [서열 번호:169] CDR1: FTFSSYWMS [서열 번호:170] CDR2: NIKQDGSEKYYVDSVKG [서열 번호:171] CDR3: ARPLNAGELDV [서열 번호:172]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYEASSLESGVPSRFGSGSGTE FTLTISSLQPDDFATYYCQQLESY PLTFGGGTKVEIK [서열 번호:173] CDR1: RASQSISSWLA [서열 번호:174] CDR2: EASSLES [서열 번호:175] CDR3: QQLESYPLT [서열 번호:176]

[0163]

ADI-11776 [Ab3] (H76)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSKYTMSWVRQAPGK GLEWVSAIVGSGESTYFADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGGPYDSSG YFVYYGMDVWGQGTTVTVSS [서열 번호:177] CDR1: FTFSKYTMS [서열 번호:178] CDR2: AIVGSGESTYFADSVKG [서열 번호:179] CDR3: AREGGPYDSSGYFVYYGMDV [서열 번호:180]	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYKASSLESVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDDEFATYYCQQYDD LPTFGGGTKVEIK [서열 번호:181] CDR1: RASQSISSWLA [서열 번호:182] CDR2: KASSLES [서열 번호:183] CDR3: QQYDDLPT [서열 번호:184]
ADI-11801 [Ab4]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFSDYYMHWVRQAPG QGLEWMGMINPSWGSTSYAQK FQGRVTMTSDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAREAADGFVGE RYFDLWGRGTLTVSS [서열 번호:185] CDR1: YTFSDYYMH [서열 번호:186] CDR2: MINPSWGSTSYAQKFQG [서열 번호:187] CDR3: AREAADGFVGERYFDL [서열 번호:188]	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCR SSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPG QSPQLLIYLGSNRASGVPRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC MQDVALPITFGGGTKVEIK [서열 번호:189] CDR1: RSSQSLLYSNGYNYLD [서열 번호:190] CDR2: LGSNRAS [서열 번호:191] CDR3: MQDVALPIT [서열 번호:192]
ADI-11807 [Ab5]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFGSYWMSWVRQAPGK	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKL

[0164]

(I07)	GLEWVATIKQDGSEKSYVDSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARPLNAGELDVW GQGTMTVTSS [서열 번호:193] CDR1: FTFGSYWMS [서열 번호:194] CDR2: TIKQDGSEKSYVDSVKG [서열 번호:195] CDR3: ARPLNAGELDV [서열 번호:196]	LIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDDEFATYYCQQSQSY PPITFGGGTKVEIK [서열 번호:197] CDR1: RASQSISSWLA [서열 번호:198] CDR2: EASSLES [서열 번호:199] CDR3: QQSQSYPPIT [서열 번호:200]
ADI-11809 [Ab6]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFPSYWMSWVRQAPGK GLEWVATIKRDGSEKGYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARPLNAGELDV WGQGTMTVTSS [서열 번호:201] CDR1: FTFPSYWMS [서열 번호:202] CDR2: TIKRDGSEKGYVDSVKG [서열 번호:203] CDR3: ARPLNAGELDV [서열 번호:204]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYEASSLESGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDDEFATYYCQQSQSY PPITFGGGTKVEIK [서열 번호:205] CDR1: RASQSISSWLA [서열 번호:206] CDR2: EASSLES [서열 번호:207] CDR3: QQSQSYPPIT [서열 번호:208]
ADI-11815 [Ab7]	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFGTYYMHWVRQAPG QGLEWMGIINPSRGSTVYAQKF QGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSED TAVYYCARGAGYDDEDM	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGIDSWLAWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQAHS YPLTFGGGKVEIK [서열 번호:213]

[0165]

	DVWGKGTTVTVSS [서열 번호:209] CDR1: YTFGTYYMH [서열 번호:210] CDR2: IINPSRGSTVYAQKFQG [서열 번호:211] CDR3: ARGAGYDDEDMDV [서열 번호:212]	CDR1: RASQGIDSWLA [서열 번호:214] CDR2: AASSLQS [서열 번호:215] CDR3: QQAHSYPLT [서열 번호:216]
ADI-11819 [Ab8]	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSSISSSEGIYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAREGGPYDSSGYF VYYGMDVWGQGTITVTVSS [서열 번호:217] CDR1: FTFSSYAMS [서열 번호:218] CDR2: SSSSEGIYYADSVKG [서열 번호:219] CDR3: AREGGPYDSSGYFVYYGMDV [서열 번호:220]	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASNSISSWLAWYQQKPGKAPKL LIYEASSTKSGVPSRFSGSGSGTE FTLTISLQPDFFATYYCQQYDD LPTFGGGTKVEIK [서열 번호:221] CDR1: RASNSISSWLA [서열 번호:222] CDR2: EASSTKS [서열 번호:223] CDR3: QQYDDLPT [서열 번호:224]
ADI-11830 [Ab9]	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYWMSWVRQAPGK GLEWVANINTDGSEVYYVDSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDVGPGIAYQ GHFDYWGQGTITVTVSS [서열 번호:225]	DIQMTQSPSSLASVGDRVTITCR ASQVIYSYLNWYQQKPGKAPKL LIYAASSLKSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQVYD TPLTFGGGTKVEIK [서열 번호:229]

[0166]

	CDR1: FTFSSYWMS [서열 번호:226] CDR2: NINTDGSEVYYVDSVKG [서열 번호:227] CDR3: ARDVGPGIAYQGHFDY [서열 번호:228]	CDR1: RASQVIYSYLN [서열 번호:230] CDR2: AASSLKS [서열 번호:231] CDR3: QQVYDTPLT [서열 번호:232]
ADI-11835 [Ab10] (I35)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIGYSGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARETAHDVHGMDVWGQGTITVTVSS [서열 번호:233] CDR1: GSISSTDYYWG [서열 번호:234] CDR2: SIGYSGTYYNPSLKS [서열 번호:235] CDR3: ARETAHDVHGMDV [서열 번호:236]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSVYSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQYDNLPTFGGGTKVEIK [서열 번호:237] CDR1: RASHSVYSYLA [서열 번호:238] CDR2: DASN RAT [서열 번호:239] CDR3: QQYDNLPT [서열 번호:240]
린투주맵	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSED TAVYYCARGRPAMDYWGQGTILVTVSS (서열 번호:241) CDR1 (서열 번호:242) - GYTFTDY CDR2 (서열 번호:243) - YIYPYNGGTG	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPDFAFYCYCQ QSKEVPWTFGQGTKVEIK (서열 번호:245) CDR1(서열 번호:246) - ESVDNYGISFMN CDR2 (서열 번호:247) - AASNQGS

[0167]

	CDR3 (서열 번호:244) - GRPAMDY	CDR3 (서열 번호:248) - QQSKEVPWT
겜투주맵	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTITDSNIHWVRQAPGQS LEWIGYIYPYNGGTDYNQKFKN RATLTVDNPTNTAYMELSSLRS EDTAFYYCVNGNPWLAYWGQ GTLVTVSS (서열 번호:249) CDR1 (서열 번호:250) - GYTITDS CDR2 (서열 번호:251) - YIYPYNGGTD CDR3 (서열 번호:252) - GNPWLAY	DIQLTQSPSTLSASVGDRVITTCR ASESLDNYGIRFLTWFAQKPGKA PKLLMYAASNQSGVPSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQ TKEVPWSFGQGTKVEVK (서열 번호:253) CDR1 (서열 번호:254) - ESLDNYGIRFLT CDR2 (서열 번호:255) - AASNQGS CDR3 (서열 번호:256) - QQTKEVPWS
항-CD33 (US 7,557,189)	QVQLQQPGAEEVVKPGASVKMS CKASGYTFTSYIHQKTPGQ GLEWVGVIYPGNDISYNQKFQ GKATLTADKSSTTAYMQLSSLT SEDSAVYYCAREVRLRYFDVW GQGTTVTVSS (서열 번호:257) CDR1 (서열 번호:258) - GYTFTSY CDR2 (서열 번호:259) - YPGNDD CDR3 (서열 번호:260) - EVLRLRYFDV	EIVLTQSPGSLAVSPGERVTMSC KSSQSVFFSSSQKNYLAWYQQIP GQSPRLLIYWASTRESGVDPDRFT GSGSGTDFTLTISVQPEDLAIIY CHQYLSSRTFGQGTKLEIKR (서열 번호:261) CDR1 (서열 번호:262) - QSVFFSSSQKNYLA CDR2 (서열 번호:263) - WASTRES CDR3 (서열 번호:264) - HQYLSSRT
바다스톡시 맵 (US 13/804,227)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTNYDINWVRQAPG QGLEWIGWIYPGDGSTKYNEKF KAKATLTADTSTSTAYMELRSL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITNC KASQDINSYLSWFQQKPGKAPKT LIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGQ DYTLTISLQPEDFATYYCLQYD EFPLTFGGGTKVEIKR

	RSDDTAVYYCASGYEDAMDY WGQGTITVTVSSA (서열 번호:265) CDR1 (서열 번호:266): GYTFTNY CDR2 (서열 번호:267): YPGDGS CDR3 (서열 번호:268): GYEDAMDY	(서열 번호:269) CDR1 (서열 번호:270): QDINSYLS CDR2 (서열 번호:271): RANRLVD CDR3 (서열 번호:272): LQYDEFPLT

다르게는, CD33에 결합할 수 있는 신규한 항원-결합 자리는 서열 번호:273에 의해 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대하여 스크리닝함으로써 동정될 수 있다.

[0171] 서열 번호:273

MPLLLLLPLWAGALAMDPNFWLQVQESVTVQEGLCVLPCTFFHPIPYDKNSPV
 HGYWFRGAIISRDSPVATNKLQEVQEETQGRFRLGDPNRNCSLSIVDARRRDN
 GSYFFRMERGSTKYSYKSPQLSVHVTDLTHRPKILIPGTLEPGHKNLTCSVSWACEQ
 GTPPIFSWLSAAPTSLGPRTHSSVLIITPRPDHGTNLTCQVKFAGAGVTTERTIQLN
 VTYVPQNPTTGIFPGDGSQKQETRAGVVHGAIGGAGVTALLALCLCLIFFIVKTHRRK
 AARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKSKLHGPTETSSCSGAAPTVMDEELHYASLN
 FHGMNPSKDTSTEYSEVRTQ

[0172]

[0173] 표 4에, 조합되어 HER2에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열이 열거된다.

표 4		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
트라스투주 맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFNIKDTYIHVWRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTRYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDT AVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호:274) CDR1(서열 번호:275) - GFNIKDT CDR2 (서열 번호:276) - YPTNGY CDR3 (서열 번호:277) - WGGDGFYAMDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT CRASQDVNTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS RSGTDFLTISLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIK (서열 번호:278) CDR1(서열 번호:279) - QDVNTAVA CDR2 (서열 번호:280) - SASFLYS CDR3 (서열 번호:281) - QQHYTTPPT
페르투주맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGL EWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRF TSLVDRSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARNLGPSFYFDYWGQGT LVTVSSA (서열 번호:282) CDR1 (서열 번호:283) - GFTFTDY CDR2 (서열 번호:284) - NPNSGG CDR3 (서열 번호:285) - NLGPSFYFDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT CKASQDVSIQVAWYQQKPGK APKLLIYSASYRYTGVPSPRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYY CQYYIYPYTFGQGTKVEIKR (서열 번호:286) CDR1 (서열 번호:287) - QDVSIQVA CDR2 (서열 번호:288) - SASYRYT CDR3 (서열 번호:289) - QYYIYPYT
MGAH22 (US 8,802,093)	QVQLQQSGPELVKPGASLKLST ASGFNIKDTYIHVWKQRPEQGLE WIGRIYPTNGYTRYDPKFQDKAT	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVISIT CKASQDVNTAVAWYQQKPGH SPKLLIYSASFRYTGVPDRFTG

[0174]

ITADTSSNTAYLQVSRLTSEDVAV YYCSRWGGDGFYAMDYWGQGA SVTVSSA (서열 번호:290)	SRSGETDFTFTISSVQAEDLAVY YCQHYHTPPTFGGGTKVEIK R (서열 번호:294)
CDR1 (서열 번호:291) - GFNIKDT CDR2 (서열 번호:292) - YPTNGY CDR3 (서열 번호:293) - WGGDGFYAMDY	CDR1 (서열 번호:295) - QDVNTAVA CDR2 (서열 번호:296) - SASFRYT CDR3 (서열 번호:297) - QQHYHTPPT

[0175]

[0176]

다르게는, HER2에 결합할 수 있는 신규한 항원-결합 자리는 서열 번호:298에 의해 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대하여 스크리닝함으로써 동정될 수 있다.

MELAAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTMKLRASPETHLDMLRHLYQGCQV
VQGNLELTYPNANSLSLQDIQEVQGYVLIHNNQVRQVPLQRLRIVRGTLFEDNY
ALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILW
KDIFHKNNQLALTIDTNRSRACHPCSPMCKGSRGWGESSEDCQSLTRTVCAAGGCAR
CKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLFHNSGICELHCPALVTYNTDTFESMP
NPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPHNLQEVTAEDGTQRCEKCSKPCA
RVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQL
QVFETLEEITGYLYISAWPDSLPLDSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLR
SLRELGSGLALIHNNHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACH
QLCARGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNAHCLPCHPECQ

[0177]

PQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSPYMPIWKFPDEEGACQ
PCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIR
KYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWI
PDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQLVT
QLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWCMIKGMSTYLEDVRLVHRDLAARNVL
VKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEHADGGKVPIKWMASLESILRRRFTHQSDVWSYG
VTWVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRP
RFRELVSFESRMARDPQRFVVIQNEIDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYL
VPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSTRSGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGA
GSDVFDGDLGMGAAGLQSLPTHDPSPQLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPE
YVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAGGAVENPE
YLTPQGGGAAPQHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLD
VPV

[0178]

[0179]

(서열 번호:298).

[0180]

항원-결합 TCR 단편은 MHC에 의해 제시되는 중양-관련 항원에 결합하도록 발달될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원-결합 TCR 단편은, 쌍을 이루어 MHC에 의해 제시되는 TAA 펩티드에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인은 세포의 TCR 단편 형식으로 배열된다. 일부 구현예에서, 알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인은 함께 융합되어 scTCR 단편을 형성한다.

[0181]

TCR-표적화가능 TAA 펩티드로 프로세싱될 수 있는 단백질의 비-제한적 예는 조직 분화 항원 (예: MART-1,

gp100, CEA, CD19, 및 티로시나제), 종양 생식계열 항원 (예: NY-ESO-1, MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A12, MAGE-C2, BAGE1, GAGE1, CTAG1, CTAG2, XAGE-1B, 및 SSX2), 암 세포에 의해 과발현되는 정상 단백질 (예: hTERT, EGFR, ERBB2, WT1, MUC1, 및 메소텔린), 바이러스 단백질 (예: HPV, EBV, 및 MCC), 및 종양-특이적 돌연변이된 항원을 포함한다. 예시적 종양-관련 항원 결합 자리가 하기에 열거된다.

표 5에 TCR 표적의 펩티드 서열 및 상응하는 TCR 알파 사슬 및 베타 사슬 서열이 열거된다.

표 5		
표적 단백질 및 MHC-제시 펩티드	세포외 TCR α 단편 α 사슬 가변 도메인 (V α) α 사슬 CDR3 (CDR3 α)	세포외 TCR-베타 단편 β 사슬 가변 도메인 (V β) β 사슬 CDR (CDR3 β)
ELAVL4 (UniProt ID P26378) LGYGFVNYI (서열 번호:425), HLA-A*02:01:48 에 의해 제시됨	KEVEQNSGPLSVPEGAIASL NCTYSDRGQSFFWYRQYS GKSPELIMSIYSNGDKEDGRF TAQLNKASQYVSLIRDSQP SDSATYLCAVTTDSWGKLQ FGAGTQVVVTPDIQNPDP YQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:349) V α : KEVEQNSGPLSVPEGAIASL NCTYSDRGQSFFWYRQYS GKSPELIMSIYSNGDKEDGRF TAQLNKASQYVSLIRDSQP SDSATYLCAVTTDSWGKLQ FGAGTQVVVTPDIQNP (서열 번호:351) CDR3 α : CAVTTDSWGKLQF (서열 번호:353)	NAGVTQTPKFQVLKTQSMTLQ CAQDMNHEYMSWYRQDPGMG LRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYN VSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVY FCASRPGLAGGRPEQYFGPGTRL TVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYALSSRLRVSATFW QDPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTVIVSAEAWGRAD (서열 번호:350) V β : NAGVTQTPKFQVLKTQSMTLQ CAQDMNHEYMSWYRQDPGMG LRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYN VSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVY FCASRPGLAGGRPEQYFGPGTRL TVTEDLKNVF (서열 번호:352) CDR3 β : CASRPGLAGGRPEQYF (서열 번호:354)
인슐린 (UniProt ID P01308) ALWGPDPAAA (서열 번호:426), HLA-A*02:01:48 에 의해 제시됨	EVEQDPGPLSVPEGAIIVSLNC TYSNSAFQYFMWYRQYSRK GPELLMYTYSSGNKEDGRFT AQVDKSSKYISLFIRDSQPSD SATYLCAMRGDSSYKLIFGS GTRLLVRPDIQNPDAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKCVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:355) V α : EVEQDPGPLSVPEGAIIVSLNC TYSNSAFQYFMWYRQYSRK GPELLMYTYSSGNKEDGRFT	AGVIQSPRHEVTEMGQQVTLRC KPISGHDYLFWYRQTMMRGLEL LIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSK MPNASFSTLKIQSEPRDSAVYF CASSLWEKLAKNIQYFGAGTRLS VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEIS HTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKE QPALNDSRYALSSRLRVSATFW QDPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTVIVSAEAWGRAD (서열 번호:356) V β : AGVIQSPRHEVTEMGQQVTLRC KPISGHDYLFWYRQTMMRGLEL

	AQVDKSSKYISLFIRDSQPSD SATYLCAMRGDSSYKLIFGS GTRLLVRPDIQNP (서열 번호:357) CDR3 α : CAMRGDSSYKLIF (서열 번호:359)	LIYFNNNVPIDDSGMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDS AVYFCASSLWEKLAKNIQYFG AGTRLSVLEDLKNVF (서열 번호:358) CDR3 β : CASSLWEKLAKNIQYF (서열 번호:360)
TERT (UniProt ID O14746) ILAKFLHWL (서열 번호:340), HLA- A*02:01:48 에 의해 제시됨	IQVEQSPPDLILQEGANSTLR CNFSDSVNNLWWFHQNPW GQLINLFYIPSGTKQNGRLSA TTVATERYSLLYISSQTDS GVYFCAVDSATALPYGYIFG TGTRLKVLANIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKSDVYITDKCVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:361) V α : IQVEQSPPDLILQEGANSTLR CNFSDSVNNLWWFHQNPW GQLINLFYIPSGTKQNGRLSA TTVATERYSLLYISSQTDS GVYFCAVDSATALPYGYIFG TGTRLKVLANIQNP (서열 번호:363) CDR3 α : CAVDSATALPYGYIF (서열 번호:365)	AGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDP GMGLRLIHYSIHPEYTDQGE VPNGYNVSRSTTEDFPLRL LSAAPSQTSVYFCASSYQGT EAFGGQGTRLTVVEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPL KEQPALNDSRYALSSRLRVS ATFWQDPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRAD (서열 번호:362) V β : AGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHEYMSWYRQDP GMGLRLIHYSIHPEYTDQGE VPNGYNVSRSTTEDFPLRL LSAAPSQTSVYFCASSYQGT EAFGGQGTRLTVVEDLNK VF (서열 번호:364) CDR3 β : CASSYQGTEAFF (서열 번호:366)
ERBB2 (UniProt ID P04626) KIFGSLAFL (서열 번호:341), HLA-A*02 에 의해 제시됨	EVEQDPGPLSVPEGAIVSLNC TYSNSAFQYFMWYRQYSRK GPELLMYTYSSGNKEDGRFT AQVDKSSKYISLFIRDSQPSD SATYLCAMSLYYGGSQGNLI FGKGTKLSVKPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKSDVYITDKCVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:428) V α : EVEQDPGPLSVPEGAIVSLNC	AGVAQSPRYKIIKQRQSVAF WCNPISGHATLYWYQQILGQ GPKLLIQFQNNGVVDDSQLPK DRFSAERLKGVDSTLKIQPA KLEDSAVYLCASSLEIFGGI ADTDQYFGPGTRLTVLEDL KNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPL KEQPALNDSRYALSSRLRVS ATFWQDPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRAD (서열 번호:429)

[0184]

	TYSNSAFQYFMWYRQYSRK GPELLMYTYSSGNKEDGRFT AQVDKSSKYISLFIRDSQPSD SATYLCAMSLYYGGSQGNLI FGKGTKLSVKP (서열 번호:430) CDR3α: CAMSLYYGGSQGNLIF (서열 번호:367)	Vβ: AGVAQSPRYKIIKRQSVAFWCN PISGHATLYWYQQILGQGPKLLI QFQNNGVVDDSQLPKDRFSAER LKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLC ASSLEIFGGIADTDTQYF GPGTRLTVLEDLKNVF (서열 번호:431) CDR3β: CASSLEIFGGIADTDTQYF (서열 번호:368)
WT1 (UniProt ID P19544) RMFPNAPYL (서열 번호:342), HLA-A*02 에 의해 제시됨	EVEQNSGPLSVPEGAIASLNC TYSDRGSQSFFWYRQYSGKS PELIMFIYSNGDKEDGRFTA QLNKASQYVSLIIRDSQPSD SATYLCVNDQGGGADGLT FGKGTHLIIQPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKCVLDMRS MDFKNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:432) Vα: EVEQNSGPLSVPEGAIASLNC TYSDRGSQSFFWYRQYSGKS PELIMFIYSNGDKEDGRFTA QLNKASQYVSLIIRDSQPSD SATYLCVNDQGGGADGLT FGKGTHLIIQP (서열 번호:434) CDR3α: CAVNDQGGGADGLTF (서열 번호:369)	NAGVTQTPKFRVLKTGQSM TLL CAQDMNHEYMYWYRQDPGMG LRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGY NVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTS VYFCASSWWD TGELFFGEGSRL TVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKE QPALNDSRYALSSRLRVSATFW QDPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:433) Vβ: NAGVTQTPKFRVLKTGQSM TLL CAQDMNHEYMYWYRQDPGMG LRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGY NVSRLKKQNFLLGLESAAPSQTS VYFCASSWWD TGELFFGEGSRL TVLEDLKNVF (서열 번호:435) CDR3β: CASSWWD TGELFF (서열 번호:370)
WT1 (UniProt ID P19544) RMFPNAPYL (서열 번호:342),	AQSVTQLGSHVSVSEGA LVL LRCNYSSSVPPYLFWYVQYP QGLQLLLKY TSAATLVKGIN GFEEAFKKSETSFHLTKPSAH MSDAAEYFCVSEGGDYKL SFGAGTTVTVRADPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQT	DVKVTQSSRYLVKRTGEKV FLE CVQDMDHENMFWYRQDPGLGL RLIYFSYDVKMKEKGDIP EGYSV SREKKERFSLILESASTNQ TSMYL CAWGT LATEQYFGPGTRLTVTE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELS WVV

[0185]

HLA-A*02 에 의해 제시됨	NVSQSKSDSVYITDKCVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:436) Vα: AQSVTQLGSHSVSEGA LVLRCNYSSSVPPYLF WYVQYPQGLQLLLKYT SAATLVKGIN GFEEAFKKSETSFHL TKPSAHMSDAAEYFC AVSEG GDYKL SFGAGTTVT VRA (서열 번호:438) CDR3α: CAVSEG GDYKLSF (서열 번호:371)	NGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL NDSRYALSSRLRVSATFWQDPR NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDR AKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:437) Vβ: DVKVTQSSRYLVKRTGEKV FLECVQDMDHENMF WYRQDPGLGL RLIYFSYDVKMKEK GDIPEGYSV SREKKERFSLILES ASTNQTSMYL CAWGT LATEQYFGPGTR LTVTE DLKNVF (서열 번호:439) CDR3β: CAWGT LATEQYF (서열 번호:372)
MAGE-A3 (UniProt ID P43357) CASSFNMATG QYF (서열 번호:343), HLA-A1 에 의해 제시됨	AQEV TQIPAALSVPEGENLV LNCSFTDSAIYNLQWFRQDP GKGLTSLLYVRPYQREQTSG RLNASLDKSSGRSTLYIAAS QPGDSATYLC AVRPGGAGPF FVVF GKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKSDSVYITDK CVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIP (서열 번호:373) Vα: AQEV TQIPAALSVPEGENLV LNCSFTDSAIYNLQWFRQDP GKGLTSLLYVRPYQREQTSG RLNASLDKSSGRSTLYIAAS QPGDSATYLC AVRPGGAGPF FVVF GKGTKLSVIPNIQNP (서열 번호:375) CDR3α: CAVRPGGAGPFF (서열 번호:377)	AGVTQT PRYLIKTRGQQVTLSCS PISGHR SVSWYQQTPGQGLQFLF EYFSET QRNKG NFPGRFSGRQFS NSRSEM NVSTLEL GDSALYLCAS SFNMA TGQYFGPGTR LTVTEDL KNVFP PEVAVFEP SEAEISHTQK ATLVCL ATGFYPD HVELSWWVN GKEVH SGVCTDP QPLKEQPALN DSRYAL SSRLRVS ATFWQDPRN HFRQC QVQFYGL SENDEWTQDRA KPVTQ IVSAEAWGRAD (서열 번호:374) Vβ: AGVTQT PRYLIKTRGQQVTLSCS PISGHR SVSWYQQTPGQGLQFLF EYFSET QRNKG NFPGRFSGRQFS NSRSEM NVSTLEL GDSALYLCAS SFNMA TGQYFGPGTR LTVTEDL KNVF (서열 번호:376) CDR3β: CASSFN MATGQYF (서열 번호:378)
MART1 (UniProt ID Q16655)	EVEQDPGPLSVPEGAI VSLNCTYSNSAFQYFMWYRQY SRKGPELLMYTYSSG NKEDGRFTAQVDKSSKYISL FIRDSQPSDSATYLCAMSETGG FKTIFGA	EAQVTQNP RYLITVTGKKLTVTC SQNMNHE YMSWYRQDPGLGLR QIYYSMN VEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRN FPLILESP SPNQTSLYF CASSLVGTAGSPLHFGNGTR LTV

[0186]

EAAGIGILTV (서열 번호:344), HLA-A2 에 의해 제시됨	GTRLFVKANIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:379) V α : EVEQDPGPLSVPEGAIIVSLNC TYSNSAFQYFMWYRQYSRK GPELLMYTYSSGNKEDGRFT AQVDKSSKYISLFIRDSQPSD SATYLCAMSETGGFKTIFGA GTRLFVKANIQNP (서열 번호:381) CDR3 α : CAMSETGGFKTIF (서열 번호:383)	TEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQP ALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:380) V β : EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTC SQNMNHEYMSWYRQDPGLGLR QIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPILLESPPNQTSLYF CASSLVGTAGSPLHFGNGTRLTV TEDLNKVF (서열 번호:382) CDR3 β : CASSLVGTAGSPLHF (서열 번호:384)
SSX2 (UniProt ID Q16385) KASEKIFYV (서열 번호:345), HLA-A2 에 의해 제시됨	CDR3 α : CAMTSGFGNEKLTF (서열 번호:387)	CDR3 β : CATSRGQGGQPQHF (서열 번호:388)
BIRC5, 또한 서바이빈이라 불림 (UniProt ID O15392) ELTLGEFLKL (서열 번호:346), HLA-A2 에 의해 제시됨	GESVGLHLPTLSVQEGDNSII NCAYSNSASDYFIWYKQESG KGPQFIIDIRSNMDKRQGQR VTVLLNKTVKHLSLQIAATQ PGDSAVYFCAENCAETVTDS WGKLQFGAGTQVVVTPDPA VYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFF PS (서열 번호:440) V α : GESVGLHLPTLSVQEGDNSII NCAYSNSASDYFIWYKQESG KGPQFIIDIRSNMDKRQGQR VTVLLNKTVKHLSLQIAATQ PGDSAVYFCAENCAETVTDS	DAMVIQNPRYQVTQFGKPVTL CSQTLNHNVMYWYQQKSSQAP KLLFHYYDKDFNNEADTPDNFQ SRRPNTSFCFLDIRSPGLGDAAM YLCATSRGDSTAEPQHFGDGTRL SILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVCTDPQPLKE QPALNDSRYALSSRLRVSATFW QDPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:441) V β : DAMVIQNPRYQVTQFGKPVTL CSQTLNHNVMYWYQQKSSQAP KLLFHYYDKDFNNEADTPDNFQ SRRPNTSFCFLDIRSPGLGDAAM

[0187]

	WGKLQFGAGTQVVVTP (서열 번호:442) CDR3 α : CAETVTDTSWGKLQF (서열 번호:389)	YLCATSRGDSTAEPQHFGDGTRL SILEDLNKVF (서열 번호:443) CDR3 β : CATSRGDSTAEPQHF (서열 번호:390)
BIRC5, 또한 서바이빈이라 불림 (UniProt ID O15392) ELTLGEFLKL (서열 번호:346), HLA-A2 에 의해 제시됨	AQKITQTQPGMFVQEKEAVT LDCTYDTSQSYGLFWYKQ PSSGEMIFLIYQGSYDEQNAT EGRYSLNFQKARKSANLVIS ASQLGDSAMYFCAMREGGG YNKLIFGAGTRLAVHPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKSDSVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:385) V α : AQKITQTQPGMFVQEKEAVT LDCTYDTSQSYGLFWYKQ PSSGEMIFLIYQGSYDEQNAT EGRYSLNFQKARKSANLVIS ASQLGDSAMYFCAMREGGG YNKLIFGAGTRLAVHP (서열 번호:444) CDR3 α : CAMREGGGYNKLIF (서열 번호:391)	SQTIHQWPATLVQPVGSPLSLEC TVEGTSNPPLYWYRQAAGRGLQ LLFYSVGIGQISSEVPQNLSASRP QDRQFILSSKLLLSDSGFYLC GQDLNTEAFFGQGTRLTVVEDL NKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFYPDHVELSWWVN GKEVHSGVCTDPQPLKEQPALN DSRYALSSRLRVSATFWQDPRN HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:386) V β : SQTIHQWPATLVQPVGSPLSLEC TVEGTSNPPLYWYRQAAGRGLQ LLFYSVGIGQISSEVPQNLSASRP QDRQFILSSKLLLSDSGFYLC GQDLNTEAFFGQGTRLTVVEDL NKVF (서열 번호:445) CDR3 β : CAGQDLNTEAFF (서열 번호:392)
PRAME (UniProt ID P78395) QLLALLPSL (서열 번호:347), HLA-A2 에 의해 제시됨	AQSVTQLGSHVSVSERALVL LRCNYSSSVPPYLFWYVQYP NQGLQLLLKYTSAATLVKGI NGFEAEFKKSETSFHLTKPSA HMSDAAEYFCAVSGQTGAN NLFFGTGTRLTVIPYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKSDSVYITDK TVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPEDTF FPS (서열 번호:393) V α : AQSVTQLGSHVSVSERALVL LRCNYSSSVPPYLFWYVQYP	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRC SPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQF LIQYYNGEERAKGNILERFSAQQ FPDLHSELNLSLELGDSALYFC ASARWDRGGEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDQPLKEQPA LNDSTRYCLSSRLRVSATFWQNPR NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDR AKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:394) V β : DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRC

[0188]

	NQGLQLLLKYTSAATLVKGINGFEEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSGQTGANLFFGTGTRLTPYIYNP (서열 번호:395) CDR3α: CAVSGQTGANNLF (서열 번호:397)	SPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASARWDRGGGEQYFGPGTRLTVT EDLKNVF (서열 번호:396) CDR3β: CASARWDRGGGEQYF (서열 번호:398)
PRAME (UniProt ID P78395) QLLALLPSL (서열 번호:347), HLA-A2 에 의해 제시됨	GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQDPGEGPVLLIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGIPRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNPDPAYVQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:399) Vα: GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQDPGEGPVLLIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFLNISASIPSDVGIYFCAGIPRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPYIQNP (서열 번호:401) CDR3α: CAGIPRDNYGQNFVF (서열 번호:403)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTPWLAGGNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:400) Vβ: DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASTPWLAGGNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVF (서열 번호:402) CDR3β: CASTPWLAGGNEQFF (서열 번호:404)
PRAME (UniProt ID P78395) QLLALLPSL (서열 번호:347), HLA-A2 에 의해 제시됨	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVAKDNAGNMLTFGGGTRLMVKPHIQNPDPAYVQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:405)	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSDGGGVYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDR

	Vα: QKEVEQNSGPLSVPEGAIAS LNCTYSDRGSQSFFWYRQYS GKSPELIMFIYSNGDKEDGRF TAQLNKASQYVSLIRDSQP SDSATYLCVAKDNAGNMLT FGGGTRLVMVKPHIQNP (서열 번호:407) CDR3α: CAVKDNAGNMLTF (서열 번호:409)	AKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:406) Vβ: DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRC SPRSGDLVYWYQQSLDQGLQF LIQYYNGEERAKGNILERFSAQQ FPDLHSELNLSLELGDSALYFC ASSDGGGVYEQYFGPGTRLTVT EDLKNVF (서열 번호:408) CDR3β: CASSDGGGVYEQYF (서열 번호:410)
NY-ESO-1 (UniProt ID P78358) SLLMWITQC (서열 번호:348) , HLA- A*02:01:48 에 의해 제시됨	QEVTPQAALSVPEGENLVL NCSFTDSAIYNLQWFRQDPG KGLTSLLLIQSSQREQTSGRL NASLDKSSGRSTLYIAASQP GDSATYLCVAVRPTSGGSYIP TFGRGTSLVHPYIQNPDP YQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKSDVYITDKCV LDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPS (서열 번호:411) Vα: QEVTPQAALSVPEGENLVL NCSFTDSAIYNLQWFRQDPG KGLTSLLLIQSSQREQTSGRL NASLDKSSGRSTLYIAASQP GDSATYLCVAVRPTSGGSYIP TFGRGTSLVHPYIQNP (서열 번호:413) CDR3α: CAVRPTSGGSYIPTF (서열 번호:415)	GVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCA QDMNHEYMSWYRQDPGMGLRL IHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSR STTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCA SSYVGNTGELFFGEGSRLTVLED LKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFYPDHVELSWWVN GKEVHSGVCTDPQPLKEQPALN DSRYALSSRLRVSAFWQDPRN HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:412) Vβ: GVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCA QDMNHEYMSWYRQDPGMGLRL IHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSR STTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCA SSYVGNTGELFFGEGSRLTVLED LKNVF (서열 번호:414) CDR3β: CASSYVGNTGELFF (서열 번호:416)
NY-ESO-1 (UniProt ID P78358) SLLMWITQC (서열 번호:348) , HLA-	KQQVTQIPAALSVPEGENLV LNCSTDSAIYNLQWFRQDP GGKLTSLLLIQSSQREQTSGR LNASLDKSAGSSTLYIAASQP GDSATYLCVAVRPTSGGSYIP TFGRGTSLVHPYIQNPDP YQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKSDVYITDKCV	GVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCA QDMNHEYMSWYRQDPGMGLRL IHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSR STTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCA SSYVGNTGELFFGEGSRLTVLED LKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFYPDHVELSWWVN GKEVHSGVCTDPQPLKEQPALN

[0190]

A*02:01:48 에 의해 제시됨	LDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PE (서열 번호:417) Vα: KQQVTQIPAALSVPEGENLV LNCSTFDSAIFYNLQWFRQDP GKGLTSLLLIQSSQREQTSGR LNASLDKSAGSSTLYIAASQP GDSATYLC AVRPTSGGSYIP TFGRGTS LIVHPYIQNP (서열 번호:418) CDR3α: CAVRPTSGGSYIPTF (서열 번호:415)	DSRVALSSRLRVSATFWQDPRN HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:412) Vβ: GVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCA QDMNHEYMSWYRQDPGMGLRL IHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSR STTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCA SSVVGNTGELFFGEGSRLTVLED LKNVF (서열 번호:414) CDR3β: CASSYVGNTGELFF (서열 번호:416)
NY-ESO-1 (UniProt ID P78358) SLLMWITQC (서열 번호:348) , HLA- A*02:01:48 에 의해 제시됨	KQEVTPIPAALSVPEGENLV LNCSTFDSAIFYNLQWFRQDP GKGLTSLLLIQSSQREQTSGR LNASLDKSSGSSTLYIAASQP GDSATYLC AVRPLLDGTYIP TFGRGTS LIVHPYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKSDSVYITDKCV LDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNS (서열 번호:419) Vα: KQEVTPIPAALSVPEGENLV LNCSTFDSAIFYNLQWFRQDP GKGLTSLLLIQSSQREQTSGR LNASLDKSSGSSTLYIAASQP GDSATYLC AVRPLLDGTYIP TFGRGTS LIVHPYIQNP (서열 번호:421) CDR3α: CAVRPLLDGTYIPTF (서열 번호:423)	GVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCA QDMNHEYMSWYRQDPGMGLRL IHYSVGAGITDQGEVPNGYNVS RSTIEDFPLRLLSAAPSQTSVYFC ASSYLGNTGELFFGEGSRLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQ KATLVCLATGFYPDHVELSWWV NGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL NDSRYALSSRLRVSATFWQDPR NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDR AKPVTQIVSAEAWGRAD (서열 번호:420) Vβ: GVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCA QDMNHEYMSWYRQDPGMGLRL IHYSVGAGITDQGEVPNGYNVS RSTIEDFPLRLLSAAPSQTSVYFC ASSYLGNTGELFFGEGSRLTVLE DLKNVF (서열 번호:422) CDR3β: CASSYLGNTGELFF (서열 번호:424)

[0191]

[0192]

항체 불변 영역 및 이중이량체화

[0193]

본 발명에 기재된 항체 불변 영역 (Fc 도메인)은 CD16에 결합하는 임의의 종의 항체의 불변 영역으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 인간 항체 불변 영역, 예컨대 인간 IgG1 불변 영역, IgG2 불변 영역, IgG3 불변 영역, 또는 IgG4 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 일부 다른 구현예에서, 불변 영역의 아미노산 서열은 또 다른 포유류, 예컨대 토끼, 개, 고양이, 마우스, 또는 말로부터의 항체 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 일부 구현예에서, 항체 불변 영역은 힌지, CH2 도메인, CH3 도메인 및 임의로 CH1 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 힌지, CH2 도메인, CH3 도메인 및 임의로 CH1 도메인을 포함하는 항체 불변 영역은 인간 IgG1 항체로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 항체 불변 영역은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0194]

Fc 도메인 내에서, CD16 결합은 힌지 영역 및 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1 내에서, CD16과의 상호작용은 주로 CH2 도메인 내의 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239, 및 탄수화물 잔기 N-아세틸-D-글루코사민에 집중된다 (하기 문헌 참조: Sonderrmann *et al.*, Nature, 406 (6793):267-273). 공지된 도메인에 기초하여, 돌연변이가, 예컨대 파지-전사 라이브러리 또는 이스트 표면-전사 cDNA 라이브러리에 의해, CD16에 대한 결합 친화도를 향상시키거나 감소시키도록 선택될 수 있거나, 상호작용의 공지된 3차원 구조에 기초하여 디자인될 수 있다.

[0195]

특정 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역의 CH1 내로 혼입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171, 및/또는 V173에 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역의 Cκ

내로 혼입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174, 및/또는 T164에 있을 수 있다.

[0196] 이종이량체 항체 중쇄의 어셈블리는 동일한 세포에서 2개의 상이한 항체 중쇄 서열을 발현함으로써 달성될 수 있고, 이는 이종이량체의 어셈블리 뿐만 아니라 각각의 항체 중쇄의 동종이량체의 어셈블리를 제공할 수 있다. 이종이량체의 우선적 어셈블리의 촉진은, US13/494870, US16/028850, US11/533709, US12/875015, US13/289934, US14/773418, US12/811207, US13/866756, US14/647480, 및 US14/830336에 나타난 바와 같이, 각각의 항체 불변 영역의 CH3 도메인 내에 상이한 돌연변이를 혼입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 인간 IgG1에 기초하여, 또한 해당 두 사슬이 서로 선택적으로 이종이량체화될 수 있게 하는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 내의 아미노산 치환의 별개의 쌍을 혼입하여 CH3 도메인 내에서 이루어질 수 있다. 하기에 나타내는 아미노산 치환의 위치는 모두 카바트에서와 같이 EU 지수에 따라 번호부여된 것이다.

[0197] 하나의 시나리오에서, 제1 폴리펩티드에서의 아미노산 치환은 원래의 아미노산을 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 또는 트립토판 (W)으로부터 선택된 보다 큰 아미노산으로 대체하고, 제2 폴리펩티드에서의 적어도 하나의 아미노산 치환은 원래의 아미노산(들)을 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T), 또는 발린 (V)으로부터 선택된 보다 작은 아미노산(들)으로 대체하고, 그에 따라 보다 큰 아미노산 치환 (용기)이 보다 작은 아미노산 치환 (공동)의 표면으로 핏팅된다. 예를 들어, 하나의 폴리펩티드는 T366W 치환을 혼입할 수 있고, 다른 것은 T366S, L368A, 및 Y407V를 포함한 3개의 치환을 혼입할 수 있다.

[0198] 인간 IgG1 불변 영역에 비해, 예를 들어 Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및/또는 K439에서 하나 이상의 돌연변이가 불변 영역 내로 혼입될 수 있다. 예시적 치환은, 예를 들어, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E를 포함한다.

[0199] 다르게는, 아미노산 치환은 하기 표 6에 나타난 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 6		
	제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
세트 1	S364E/F405A	Y349K/T394F
세트 2	S364H/D401K	Y349T/T411E
세트 3	S364H/T394F	Y349T/F405A
세트 4	S364E/T394F	Y349K/F405A
세트 5	S364E/T411E	Y349K/D401K
세트 6	S364D/T394F	Y349K/F405A
세트 7	S364H/F405A	Y349T/T394F
세트 8	S364K/E357Q	L368D/K370S
세트 9	L368D/K370S	S364K
세트 10	L368E/K370S	S364K
세트 11	K360E/Q362E	D401K
세트 12	L368D/K370S	S364K/E357L
세트 13	K370S	S364K/E357Q
세트 14	F405L	K409R
세트 15	K409R	F405L

[0200]

[0201] 다르게는, 아미노산 치환은 하기 표 7에 나타난 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 7		
	제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
세트 1	K409W	D399V/F405T
세트 2	Y349S	E357W
세트 3	K360E	Q347R
세트 4	K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
세트 5	Q347E/K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
세트 6	Y349S/K409W	E357W/D399V/F405T

[0202]

[0203] 다르게는, 아미노산 치환은 하기 표 8에 나타난 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 8		
	제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
세트 1	T366K/L351K	L351D/L368E
세트 2	T366K/L351K	L351D/Y349E
세트 3	T366K/L351K	L351D/Y349D
세트 4	T366K/L351K	L351D/Y349E/L368E
세트 5	T366K/L351K	L351D/Y349D/L368E
세트 6	E356K/D399K	K392D/K409D

[0204]

[0205] 다르게는, 각각의 폴리펩티드 사슬에서의 적어도 하나의 아미노산 치환은 하기 표 9로부터 선택될 수 있다.

표 9	
제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V	T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, K409F, K409W, T411D 및 T411E

[0206]

[0207] 다르게는, 적어도 하나의 아미노산 치환은 하기 표 10에서의 치환 세트로부터 선택될 수 있고, 여기서 제1 폴리펩티드 컬럼에 지시된 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 대전된 아미노산으로 대체되고, 제2 폴리펩티드 컬럼에 지시된 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 대전된 아미노산으로 대체된다.

표 10	
제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
K392, K370, K409, 또는 K439	D399, E356, 또는 E357

[0208]

[0209] 다르게는, 적어도 하나의 아미노산 치환은 하기 표 11에서의 치환 세트로부터 선택될 수 있고, 여기서 제1 폴리펩티드 컬럼에 지시된 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 대전된 아미노산으로 대체되고, 제2 폴리펩티드 컬럼에 지시된 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 대전된 아미노산으로 대체된다.

표 11	
제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
D399, E356, 또는 E357	K409, K439, K370, 또는 K392

[0210]

[0211]

다르게는, 아미노산 치환은 하기 표 12에서의 세트로부터 선택될 수 있다.

표 12	
제 1 폴리펩티드	제 2 폴리펩티드
T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V	T350V, T366L, K392L, 및 T394W

[0212]

[0213]

다르게는, 또는 추가로, 제1 또는 제2 폴리펩티드 사슬 중 어느 한쪽에 S354C를, 또한 반대쪽 폴리펩티드 사슬에 Y349C를 도입하여, 이들이 2개의 폴리펩티드의 계면 내에서 인공적 디설파이드 브릿지를 형성하게 함으로써, 이중-다량체 단백질의 구조적 안정성이 증가될 수 있다.

[0214]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0215]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0216]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405, 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0217]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405, 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0218]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0219]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0220]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, Y349, K360, 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0221]

일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, K360, Q347 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

- [0222] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0223] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0224] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0225] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0226] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0227] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0228] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 O347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0229] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 O347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0230] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366S, T368A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0231] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366S, T368A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0232] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 여기서 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L, 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0233] 일부 구현예에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L, 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0234] 2개의 폴리펩티드 사슬의 이중이량체화를 가능하게 하는 불변 영역에서의 돌연변이의 예가 하기에 열거된다. 트라스투주맙 중쇄 A1, A2, B1, 및 B2는 각각 트라스투주맙의 중쇄 가변 도메인 (볼드체 서열) 및 밑줄표시된 아미노산에서 돌연변이를 갖는 인간 IgG1로부터 유래된 불변 영역을 포함한다. 트라스투주맙 중쇄 A1 및 트라스투주맙 중쇄 B1는 우선적으로 쌍을 이루고 이중이량체를 형성할 수 있다. 트라스투주맙 중쇄 A2 및 트라스투주맙 중쇄 B2는 우선적으로 쌍을 이루고 이중이량체를 형성할 수 있다.

[0235] 트라스투주맙 중쇄 A

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM
DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
 SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
 YKTTTPVLDSGDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0236]

[0237] (서열 번호:299).

[0238] 트라스투주맙 중쇄 B

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT
NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM
DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
 GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
 SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
 IEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
 NYKTTTPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0239]

[0240] (서열 번호:300).

[0241] 트라스투주맙 중쇄 A1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP
TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA
MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
 KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
 LSPG*

[0243]

[0244] (서열 번호:301).

[0245] 트라스투주맙 중쇄 B1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP
TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA
MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
 KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
 APIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 SPG*

[0246]

- [0247] (서열 번호:302).
- [0248] 상기에 기재된 단백질은 당업자에게 널리 공지된 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, scFv, 힌지, 및 항체 불변 영역을 포함하는 제1 면역글로불린 사슬을 인코딩하는 제1 핵산 서열이 제1 발현 벡터로 코딩될 수 있고; 예를 들어, 또 다른 scFv, 힌지, 및 항체 불변 영역을 포함하는 또는 항체 중쇄를 포함하는 제2 면역글로불린 사슬을 인코딩하는 제2 핵산 서열이 제2 발현 벡터로 코딩될 수 있고; 항체 경쇄를 인코딩하는 제3 핵산 서열이 제3 발현 벡터로 코딩될 수 있다. 제1, 제2, 및 임의로 제3 발현 벡터는 숙주 세포 내로 함께 안정적으로 트랜스펙션되어 본원에 기재된 다량체 단백질을 생성할 수 있다.
- [0249] 다중-특이적 결합 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 상이한 비율의 제1, 제2, 및 제3 발현 벡터를 탐구하여 숙주 세포 내로의 트랜스펙션을 위한 최적 비율을 결정할 수 있다. 트랜스펙션 후, 당업계에 공지된 방법, 예컨대 제한된 희석, ELISA, FACS, 현미경검사, 또는 Clonepix를 사용하여 세포 बैं크 생성에 대하여 단일 클론이 단리될 수 있다.
- [0250] 클론은 생물-반응기 스케일업 및 다중-특이적 결합 단백질의 유지 발현에 적합한 조건 하에 배양될 수 있다. 다중-특이적 결합 단백질은 원심분리, 깊이 여과, 세포 세포용해, 균질화, 동결-해동, 친화도 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피, 및 혼합-모드 크로마토그래피를 포함한 당업계에 공지된 방법을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다.
- [0251] **II. 치료적 적용**
- [0252] 본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 제약 조성물을 사용하는 암의 치료 방법을 제공한다. 방법은 충실성 종양, 림프종, 및 백혈병을 포함한 다양한 암의 치료에 사용될 수 있다. 치료될 암의 유형은 단백질이 결합하는 암 세포의 유형과 바람직하게 매칭된다. 예를 들어, HER2 발현 암, 예컨대 HER2 발현 유방암의 치료가 단백질에 결합하는 본원에 기재된 단백질을 사용하여 바람직하게 치료된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 치료 유효량의 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의한 BCMA를 발현하는 다양한 암의 치료 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 치료 유효량의 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것에 의한 CD33을 발현하는 다양한 암의 치료 방법을 제공한다.
- [0253] 따라서, 본 발명의 하나의 양태는, 암을 치료하기 위해 치료 유효량의 본원에 기재된 단백질을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 암의 치료 방법을 제공한다. 치료 방법의 추가의 양태 및 구현예를 하기에 기재한다.
- [0254] 치료될 암에 따라 치료적 방법이 특성화될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 암은 충실성 종양이다. 특정 다른 구현예에서, 암은 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 백혈병, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신장암, 위암, 고환암, 또는 자궁암이다. 또한 다른 구현예에서, 암은 혈관화된 종양, 편평 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 흑색종, 신경모세포종, 육종 (예: 혈관육종 또는 연골육종), 후두암, 이하선암, 담도암, 갑상선암, 말단 흑자 흑색종, 화학선 각화증, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 선암 암종, 아테노마, 선육종, 선편평 암종, 향문관암, 향문암, 향문직장암, 성상세포 종양, 바르톨린선 암종, 기저 세포 암종, 담관암, 골암, 골수암, 기관지암, 기관지선 암종, 카르시노이드, 담관암종, 콘도육종, 맥락막막 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 투명 세포 암종, 결합 조직 암, 낭포종, 소화계암, 십이지장암, 내분비계 암, 내배엽줄 종양, 자궁내막 증식증, 자궁내막 간질 육종, 자궁내막 선암종, 내피 세포 암, 상피암, 상피 세포 암, 유방 육종, 눈 및 안와 암, 여성 생식기 암, 국소 결절 증식증, 담낭암, 위 공동 암, 위 기저부 암, 가스트리노마, 교모세포종, 글루카곤종, 심장암, 혈관모세포종, 혈관내피종, 혈관종, 간 선종, 간 선종증, 간담도암, 간세포 암종, 호지킨 병, 회장암, 인슐린종, 상피내 종양형성, 상피내 편평 세포 종양형성, 간내 담관암, 침습성 편평 세포 암종, 공장암, 관절암, 카포시 육종, 골반암, 대세포 암종, 대장암, 평활근육종, 악성검정사마귀 흑색종, 림프종, 남성 생식기 암, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 수질모세포종, 수질상피종, 뇌막암, 중피암, 전이성 암종, 입의 암, 점막표피암 암종, 다발성 골수종, 근육암, 비도암, 신경계 암, 신경상피 선암종 결절성 흑색종, 비-상피성 피부암, 귀리 세포 암종, 회소돌기아교세포암, 구강암, 골육종, 유두상 장액성 선암종, 음경암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 가성육종, 폐 모세포종, 직장암, 신세포 암종, 호흡계 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액 암종, 부비동암, 피부암, 소세포 암종, 소장암, 평활근암, 연조직암, 소마토스타틴-분비 종양, 척추암, 편평 세포 암종, 횡문근암, 중피하암, 표재성 전이 흑색종, T 세포 백혈병, 설암, 미분화 암종, 요관암, 요도암, 방광암, 비뇨기계 암, 자궁경부암, 자궁체부암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀모양 암종, VIP종(VIPoma), 외음부암, 잘 분

화된 암종 또는 윌름스 종양이다.

[0255] 특정 구현예에서, 치료될 암은 비-호지킨 림프종, 예컨대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 특정 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 B-세포 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 소림프구성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 림프절외 변연부 B-세포 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림포형질세포 림프종, 모발 세포 백혈병, 또는 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종이다. 특정 구현예에서, 비-호지킨 림프종은 T-세포 림프종, 예컨대 전구체 T-림프모구 림프종, 말초 T-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 혈관면역모구 T-세포 림프종, 림프절외 자연 살해/T-세포 림프종, 장질환 유형 T-세포 림프종, 피부 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 또는 말초 T-세포 림프종이다.

[0256] 특정 구현예에서, 암은 AML, 골수이형성 증후군, 만성 골수단핵구 백혈병, 만성 골수성 백혈병의 골수성 모세포 발증(blast crisis), 및 ALL이다.

[0257] 특정 구현예에서, 치료될 암은 암 세포의 표면 상에서 발현되는 특정 항원의 존재에 따라 특성화될 수 있다. 특정 구현예에서, 암 세포는 BCMA에 추가로 하기 중 하나 이상을 발현할 수 있다: CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, 및 PD1.

[0258] 특정 구현예에서, 암 세포는 CD33에 추가로 하기 중 하나 이상을 발현할 수 있다: CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, TROP2, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, 및 PD1.

[0259] 특정 구현예에서, 암 세포는 HER2에 추가로 하기 중 하나 이상을 발현할 수 있다: CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, 및 PD1.

[0260] 특정 구현예에서, 치료될 암은 암 세포의 표면 상의 MHC에 의한 특정 TAA 펩티드의 제시에 따라 특성화될 수 있다. TCR-표적화가능 TAA 펩티드로 프로세싱될 수 있는 단백질의 비-제한적 예는 조직 분화 항원 (예: MART-1, gp100, CEA, CD19, 및 티로시나제), 종양 생식계열 항원 (예: NY-ESO-1, MAGE-A1, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A12, MAGE-C2, BAGE1, GAGE1, CTAG1, CTAG2, XAGE-1B, 및 SSX2), 암 세포에 의해 과발현되는 정상 단백질 (예: hTERT, EGFR, ERBB2, WT1, MUC1, 및 메소텔린), 바이러스 단백질 (예: HPV, EBV, 및 MCC), 및 종양-특이적 돌연변이된 항원을 포함한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:425의 아미노산 서열을 갖는 ELAVL4 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:426의 아미노산 서열을 갖는 인슐린 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A*02:01:48에 의해 제시되는 서열 번호:340의 아미노산 서열을 갖는 hTERT 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:341의 아미노산 서열을 갖는 ERBB2 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A*02에 의해 제시되는 서열 번호:342의 아미노산 서열을 갖는 WT1 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A1에 의해 제시되는 서열 번호:343의 아미노산 서열을 갖는 MAGE-A3 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:344의 아미노산 서열을 갖는 MART1 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:346의 아미노산 서열을 갖는 BIRC5 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:347의 아미노산 서열을 갖는 PRAME 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:348의 아미노산 서열을 갖는 NY-ESO-1 펩티드를 함유한다. 특정 구현예에서, 암 세포는 HLA-A2에 의해 제시되는 서열 번호:345의 아미노산 서열을 갖는 SSX2 펩티드를 함유한다.

[0261] III. 조합 요법

[0262] 본 발명의 또 다른 양태는 조합 요법을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 암 치료를 위해 추가의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0263] 암 치료에 있어 조합 요법의 부분으로서 사용될 수 있는 예시적 치료제는, 예를 들어, 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 젬시타빈, 빈크리스틴, 에토포시드, 클라드리빈, 미토브로니톨, 메토트렉세이트, 독소루비신, 카르보쿠온, 펜토스타틴, 니트라크린, 지노스타틴, 세트로렐릭스, 레트로졸, 알티트렉세드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부족산, 네다플라틴, 시타라빈, 비칼루타미드, 비노렐빈, 베스나리논, 아미노글루테티미드, 암사크린, 프로글루미드, 엘립티늄 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트

레티네이트, 이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로제닐, 부토신, 카르모푸르, 라 족산, 시조필란, 카르보플라틴, 미토라톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니 포시드, 임프로술판, 에노시타빈, 리수리드, 옥시메톨론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스타 놀, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마, 콜로니 자극 인자-1, 콜로니 자극 인자-2, 데니류킨 디프티톡스, 인터류킨-2, 황체형성 호르몬 방출 인자 및 그의 동족성 수용체에 대한 차 등 결합, 및 증가된 또는 감소된 혈청 반감기를 나타낼 수 있는 상기 언급된 작용제의 변이형을 포함한다.

[0264] 암 치료에 있어 조합 요법의 부분으로서 사용될 수 있는 작용제의 추가의 부류는 면역 체크포인트 억제제이다. 예시적 면역 체크포인트 억제제는 (i) 세포독성 T-림프구-관련 항원 4 (CTLA4), (ii) 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4, 및 (vii) TIM3 중 하나 이상을 억제하는 작용제를 포함한다. CTLA4 억제제 이필리무맙은 흑색종 치료에 대해 미국 식품 의약국에 의해 승인되었다.

[0265] 암 치료에 있어 조합 요법의 부분으로서 사용될 수 있는 또한 다른 작용제는 비-체크포인트 표적을 표적화하는 모노클로날 항체 작용제 (예: 헤르셉틴) 및 비-세포독성 작용제 (예: 티로신-키나제 억제제)이다.

[0266] 항암제의 또한 다른 카테고리는 예를 들어 하기를 포함한다: (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절 단 복구 억제제, Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제, 브루톤 티로신 키나제 억제제, CDC7 억제제, CHK1 억제제, 사 이클린-의존성 키나제 억제제, DNA-PK 억제제, DNA-PK 및 mTOR 둘 다의 억제제, DNMT1 억제제, DNMT1 억제제 플러스 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 억제제, 헤지혹(Hedgehog) 신호전달 경로 억제제, IDO 억제제, JAK 억제 제, mTOR 억제제, MEK 억제제, MELK 억제제, MTH1 억제제, PARP 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 억제제, PARP1 및 DHODH 둘 다의 억제제, 프로테아솜 억제제, 토포이소머라제-II 억제제, 티로신 키나제 억제제, VEGFR 억제제, 및 WEE1 억제제로부터 선택된 억제제; (ii) OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25, 또는 ICOS의 효능제; 및 (iii) IL-12, IL-15, GM-CSF, 및 G-CSF로부터 선택된 시토카인.

[0267] 본 발명의 단백질은 또한 1차 병변의 외과적 제거에 대한 부가제로서 사용될 수 있다.

[0268] 다중-특이적 결합 단백질 및 추가의 치료제의 양 및 상대적 투여 시기는 요망되는 조합 치료 효과를 달성하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법을 이러한 투여를 필요로 하는 환자에게 투여하는 경우, 조합된 치료제, 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 또는 조성물들은, 예를 들어 순차적으로, 공동으로, 함께, 동시에 등과 같 은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 또한, 예를 들어, 다중-특이적 결합 단백질이 추가의 치료제(들)가 그의 예 방적 또는 치료적 효과를 발휘하는 시간 동안 투여될 수 있거나, 그 반대도 가능하다.

[0269] IV. 제약 조성물

[0270] 본 개시내용은 또한 치료 유효량의 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 함유하는 제약 조성물/제제를 특 징으로 한다.

[0271] 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서의 사용을 위해 제제화될 수 있다. 하나 이상의 생리학상 허용가능한 부 형제 또는 담체가 또한 적절한 제제화를 위해 조성물에 포함될 수 있다. 본 개시내용에서의 사용을 위해 적합한 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985]에 나타나 있다. 약물 전달의 방법에 대한 간단한 리뷰를 위해, 예를 들어 하기를 참조한다: Langer (Science 249:1527-1533, 1990).

[0272] 본 개시내용의 정맥내 약물 전달 제제는 백, 펜, 또는 시린지 내에 함유될 수 있다. 특정 구현예에서, 백은 튜 브 및/또는 니들을 포함하는 채널에 연결될 수 있다. 특정 구현예에서, 제제는 동결건조된 제제 또는 액체 제제 일 수 있다. 특정 구현예에서, 제제는 동결-건조 (동결건조)되고 약 12-60개 바이알 내에 함유될 수 있다. 특정 구현예에서, 제제는 동결-건조될 수 있고, 45 mg의 동결-건조된 제제가 1개 바이알 내에 함유될 수 있다. 특정 구현예에서는, 약 40 mg - 약 100 mg의 동결-건조된 제제가 1개 바이알 내에 함유될 수 있다. 특정 구현예에서 는, 12, 27, 또는 45개 바이알로부터의 동결 건조된 제제를 조합하여 정맥내 약물 제제 중의 단백질의 치료 용 량을 얻는다. 특정 구현예에서, 제제는 액체 제제이고 약 250 mg/바이알 내지 약 1000 mg/바이알로서 저장될 수 있다. 특정 구현예에서, 제제는 액체 제제이고 약 600 mg/바이알로서 저장될 수 있다. 특정 구현예에서, 제제는 액체 제제이고 약 250 mg/바이알로서 저장될 수 있다.

[0273] 본 개시내용의 단백질은 제제를 형성하는 완충 용액 중에 치료 유효량의 단백질을 포함하는 액체 수성 제약 제 제 중에 존재할 수 있다.

[0274] 이들 조성물은 종래의 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 그대로의 사

용을 위해 패키징되거나, 동결건조될 수 있고, 동결건조된 조제물은 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 조제물의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 또한 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5일 것이다. 고체 형태의 생성된 조성물은, 각각 고정량의 상기 언급된 작용제 또는 작용제들을 함유하는 다수의 단일 용량 단위로 패키징될 수 있다. 고체 형태의 조성물은 또한 유연적 양을 위해 용기 내에 패키징될 수 있다.

[0275] 특정 구현예에서, 본 개시내용은, 만니톨, 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소나트륨 이수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 물, 및 수산화나트륨과 조합된, 본 개시내용의 단백질을 포함하는 연장된 유통 기한을 갖는 제제를 제공한다.

[0276] 특정 구현예에서는, pH-완충 용액 중의 본 개시내용의 단백질을 포함하는 수성 제제가 제조된다. 본 발명의 완충제는 약 4 내지 약 8, 예를 들어 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 4.8 내지 약 5.5 범위의 pH를 가질 수 있거나, 약 5.0 내지 약 5.2의 pH를 가질 수 있다. 상기에 언급된 pH의 중간 범위 또한 본 개시내용의 부분인 것으로 의도된다. 예를 들어, 상한 및/또는 하한으로서 상기 언급된 임의의 값의 조합을 사용한 값의 범위가 포함되도록 의도된다. pH를 이 범위 내에서 제어할 완충제의 예는 아세테이트 (예: 아세트산나트륨), 숙시네이트 (예컨대 숙신산나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트 및 다른 유기 산 완충제를 포함한다.

[0277] 특정 구현예에서, 제제는 pH를 약 4 내지 약 8 범위에서 유지하도록 시트레이트 및 포스페이트를 함유하는 완충 시스템을 포함한다. 특정 구현예에서, pH 범위는 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 pH 4.8 내지 약 5.5, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, 완충 시스템은 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 이수화물, 및/또는 인산이수소나트륨 이수화물을 포함한다. 특정 구현예에서, 완충 시스템은 약 1.3 mg/ml의 시트르산 (예: 1.305 mg/ml), 약 0.3 mg/ml의 시트르산나트륨 (예: 0.305 mg/ml), 약 1.5 mg/ml의 인산이나트륨 이수화물 (예: 1.53 mg/ml), 약 0.9 mg/ml의 인산이수소나트륨 이수화물 (예: 0.86), 및 약 6.2 mg/ml의 염화나트륨 (예: 6.165 mg/ml)을 포함한다. 특정 구현예에서, 완충 시스템은 1-1.5 mg/ml의 시트르산, 0.25 내지 0.5 mg/ml의 시트르산나트륨, 1.25 내지 1.75 mg/ml의 인산이나트륨 이수화물, 0.7 내지 1.1 mg/ml의 인산이수소나트륨 이수화물, 및 6.0 내지 6.4 mg/ml의 염화나트륨을 포함한다. 특정 구현예에서, 제제의 pH는 수산화나트륨으로 조정한다.

[0278] 긴장제로서 작용하고 항체를 안정화시킬 수 있는 폴리올이 또한 제제 중에 포함될 수 있다. 폴리올은 제제의 요망되는 등장성과 관련하여 달라질 수 있는 양으로 제제에 첨가된다. 특정 구현예에서, 수성 제제는 등장성일 수 있다. 첨가되는 폴리올의 양은 또한 폴리올의 분자량과 관련하여 변경될 수 있다. 예를 들어, 디사카라이드 (예컨대 트레할로스)에 비해 보다 소량의 모노사카라이드 (예: 만니톨)가 첨가될 수 있다. 특정 구현예에서, 긴장성 작용제로서 제제 중에 사용될 수 있는 폴리올은 만니톨이다. 특정 구현예에서, 만니톨 농도는 약 5 내지 약 20 mg/ml일 수 있다. 특정 구현예에서, 만니톨의 농도는 약 7.5 내지 15 mg/ml일 수 있다. 특정 구현예에서, 만니톨의 농도는 약 10-14 mg/ml일 수 있다. 특정 구현예에서, 만니톨의 농도는 약 12 mg/ml일 수 있다. 특정 구현예에서는, 폴리올 소르비톨이 제제 중에 포함될 수 있다.

[0279] 세정제 또는 계면활성제가 또한 제제에 첨가될 수 있다. 예시적 세정제는 비이온성 세정제, 예컨대 폴리소르베이트 (예: 폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머 (예: 폴록사머 188)를 포함한다. 첨가되는 세정제의 양은, 이것이 제제화된 항체의 응집을 감소시키고/거나 제제 중의 미립자의 형성을 최소화하고/거나 흡착을 감소시키는 양이다. 특정 구현예에서, 제제는 폴리소르베이트인 계면활성제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 제제는 세정제 폴리소르베이트 80 또는 트윈(Tween) 80을 함유할 수 있다. 트윈 80은 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄모노올레이트를 나타내기 위해 사용되는 용어이다 (하기 문헌 참조: Fiedler, Lexikon der Hifsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th edi., 1996). 특정 구현예에서, 제제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/ml의 폴리소르베이트 80, 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서는, 약 0.1% 폴리소르베이트 80이 제제 중에 첨가될 수 있다.

[0280] 구현예에서, 본 개시내용의 단백질 생성물은 액체 제제로서 제제화된다. 액체 제제는 고무 마개로 폐쇄되고 알루미늄 크립프 시일 클로저로 밀봉된 USP / Ph Eur 유형 I 50R 바이알 내에 10 mg/mL 농도로 존재할 수 있다. 마개는 USP 및 Ph Eur에 따르는 엘라스토머로 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 바이알은 60 mL의 추출가능 부피를 가능하게 하도록 61.2 mL의 단백질 생성물 용액으로 충전될 수 있다. 특정 구현예에서, 액체 제제는 0.9% 식염수로 희석될 수 있다.

[0281] 특정 구현예에서, 본 개시내용으로부터의 단백질의 액체 제제는 안정화 수준으로 당과 조합되어 10 mg/mL 농도 용액으로서 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 액체 제제는 수성 담체 중에서 제조될 수 있다. 특정 구현예에서

는, 안정화제가 정맥내 투여를 위해 바람직하지 않은 또는 부적합한 점도를 초래할 수 있는 양 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 특정 구현예에서, 당은 디사카라이드, 예를 들어 수크로스일 수 있다. 특정 구현예에서, 액체 제제는 또한 완충제, 계면활성제, 및 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0282] 특정 구현예에서는, 제약상 허용가능한 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 액체 제제의 pH가 셋팅될 수 있다. 특정 구현예에서, 제약상 허용가능한 산은 염산일 수 있다. 특정 구현예에서, 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

[0283] 응집에 추가로, 탈아미드화가 발효, 수확/세포 정화, 정제, 약물 물질/약물 생성물 저장 동안 및 샘플 분석 동안 나타날 수 있는 펩티드 및 단백질의 통상적 생성물 변이이다. 탈아미드화는 가수분해에 놓일 수 있는 숙신이미드 중간체를 형성하는 단백질로부터의 NH_3 의 손실이다. 숙신이미드 중간체는 모(parent) 펩티드의 17 달톤 질량 감소를 초래한다. 후속 가수분해는 18 달톤 질량 증가를 초래한다. 숙신이미드 중간체의 단리는 수성 조건 하에서의 불안정성으로 인해 어렵다. 이와 같이, 탈아미드화는 전형적으로 1 달톤 질량 증가로서 검출가능하다. 아스파라긴의 탈아미드화는 아스파르트산 또는 이소아스파르트산을 생성한다. 탈아미드화의 비율에 영향을 주는 파라미터는 pH, 온도, 용매 유전율, 이온 강도, 1차 서열, 국소적 폴리펩티드 형상 및 3차 구조를 포함한다. 펩티드 사슬에서 Asn에 인접한 아미노산 잔기는 탈아미드화 비율에 영향을 준다. 단백질 서열에서 Asn에 이어지는 Gly 및 Ser는 탈아미드화에 대한 보다 높은 감수성을 초래한다.

[0284] 특정 구현예에서, 본 개시내용으로부터의 단백질의 액체 제제는 단백질 생성물의 탈아미노화를 막기 위한 pH 및 습도의 조건 하에 보존될 수 있다.

[0285] 여기서 중요한 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (인간에 대한 투여를 위해 안전하고 비-독성이고) 액체 제제의 제조에 유용한 것이다. 예시적 담체는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWFI), pH 완충 용액 (예: 인산염 완충 식염수), 멸균 식염수, 링거액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.

[0286] 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원에서의 제제에 보존제가 임의로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는, 예를 들어, 다중-사용 (다중-용량) 제제의 생성을 용이하게 할 수 있다.

[0287] 특정 경우에는, 예컨대 환자가 이식 후에 병원 내에 있는 경우에는, 정맥내 (IV) 방식을 통해 모든 약물을 수용하는 IV 제제가 바람직한 투여 방식일 수 있다. 특정 구현예에서, 액체 제제는 투여 전에 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석된다. 특정 구현예에서, 주사를 위한 희석된 약물 생성물은 등장성이고 정맥내 주입에 의한 투여에 적합하다.

[0288] 특정 구현예에서는, 염 또는 완충 성분이 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약상 허용가능하고, "염기 형성" 금속 또는 아민과 다양한 공지된 산 (무기 및 유기)으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 완충제는 인산염 완충제일 수 있다. 특정 구현예에서, 완충제는 글리시네이트, 카르보네이트, 시트레이트 완충제일 수 있고, 이 경우, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온의 역할을 할 수 있다.

[0289] 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원에서의 제제에 보존제가 임의로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는, 예를 들어, 다중-사용 (다중-용량) 제제의 생성을 용이하게 할 수 있다.

[0290] 여기서 중요한 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (인간에 대한 투여를 위해 안전하고 비-독성이고) 액체 제제의 제조에 유용한 것이다. 예시적 담체는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWFI), pH 완충 용액 (예: 인산염 완충 식염수), 멸균 식염수, 링거액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.

[0291] 본 개시내용의 단백질은 단백질 및 동결보호제를 포함하는 동결건조된 제제 중에 존재할 수 있다. 동결보호제는 당, 예를 들어 디사카라이드일 수 있다. 특정 구현예에서, 동결보호제는 수크로스 또는 말토스일 수 있다. 동결건조된 제제는 또한 완충제, 계면활성제, 벌크제, 및/또는 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0292] 동결건조된 약물 생성물의 안정화를 위해 유용한 수크로스 또는 말토스의 양은 적어도 1:2의 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량비 내에 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 단백질 대 수크로스 또는 말토스 중량비는 1:2 내지 1:5일 수 있다.

[0293] 특정 구현예에서는, 제약상 허용가능한 산 및/또는 염기의 첨가에 의해, 동결건조 전의 제제의 pH가 셋팅될 수 있다. 특정 구현예에서, 제약상 허용가능한 산은 염산일 수 있다. 특정 구현예에서, 제약상 허용가능한 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

[0294] 동결건조 전, 본 개시내용의 단백질을 함유하는 용액의 pH는 6 내지 8로 조정될 수 있다. 특정 구현예에서, 동결건조된 생성물에 대한 pH 범위는 7 내지 8일 수 있다.

- [0295] 특정 구현예에서는, 염 또는 완충 성분이 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약 상 허용가능하고, "염기 형성" 금속 또는 아민과 다양한 공지된 산 (무기 및 유기)으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 완충제는 인산염 완충제일 수 있다. 특정 구현예에서, 완충제는 글리시네이트, 카르보네이트, 시트레이트 완충제일 수 있고, 이 경우, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온의 역할을 할 수 있다.
- [0296] 특정 구현예에서는, "벌킹제"가 첨가될 수 있다. "벌킹제"는 동결건조된 혼합물에 질량을 부가하고 동결건조된 케이크의 물리적 구조에 기여하는 (예를 들어, 개방 기공 구조를 유지하는 본질적으로 균일한 동결건조된 케이크의 생성을 촉진시키는) 화합물이다. 예시적 벌킹제는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨을 포함한다. 본 발명의 동결건조된 제제는 이러한 벌킹제를 함유할 수 있다.
- [0297] 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원에서의 제제에 보존제가 임의로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는, 예를 들어, 다중-사용 (다중-용량) 제제의 생성을 용이하게 할 수 있다.
- [0298] 특정 구현예에서, 동결건조된 약물 생성물은 수성 담체와 함께 구성될 수 있다. 여기서 중요한 수성 담체는 제약 상 허용가능하고 (인간에 대한 투여를 위해 안전하고 비-독성이고), 동결건조 후, 액체 제제의 제조에 유용한 것이다. 예시적 희석제는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWI), pH 완충 용액 (예: 인산염 완충 식염수), 멸균 식염수, 링거액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.
- [0299] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 동결건조된 약물 생성물은 주사용 멸균수, USP (SWFI) 또는 0.9% 염화나트륨 주사액, USP와 함께 재구성된다. 재구성 동안, 동결건조된 분말이 용액 중으로 용해된다.
- [0300] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 동결건조된 단백질 생성물은 약 4.5 mL 주사용수로 구성되고 0.9% 식염수 (염화나트륨 용액)로 희석된다.
- [0301] 본 발명의 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성이 아니면서, 특정 환자, 조성, 및 투여 방식에 대해 요망되는 치료적 반응을 달성하기에 효과적인 양의 활성 성분을 얻기 위해 달라질 수 있다.
- [0302] 구체적 용량은 각각의 환자에 대해 균일 용량, 예를 들어, 50-5000 mg의 단백질일 수 있다. 다르게는, 환자의 용량이 환자의 대략적 체중 또는 표면적에 대해 맞춤화될 수 있다. 적절한 투여량 결정에 있어 다른 인자는 치료 또는 예방될 질환 또는 병태, 질환의 중증도, 투여 방식, 및 환자의 연령, 성별 및 의학적 상태를 포함할 수 있다. 치료를 위한 적절한 투여량 결정을 위해 필수적인 계산에 대한 추가의 개량은, 특히 본원에 개시된 투여량 정보 및 검정을 고려하여, 당업자에 의해 일상적으로 이루어진다. 투여량은 또한 적절한 용량-반응 데이터와 함께 사용되는 투여량 결정을 위한 공지된 검정의 사용을 통해 결정될 수 있다. 개개의 환자의 투여량은 질환의 진행을 모니터링함에 따라 조정될 수 있다. 환자에서의 표적화가능 구성체 또는 복합체의 혈중 수준을 측정하여, 유효 농도에 도달하거나 이를 유지하기 위해 투여량이 조정되어야 하는지를 확인할 수 있다. 약리유전학을 사용하여 어떤 표적화가능 구성체 및/또는 복합체, 및 그의 투여량이 주어진 개체에 대해 효과적일 가능성이 가장 높은지를 결정할 수 있다 (Schmitz *et al.*, *Clinica Chimica Acta* 308: 43-53, 2001; Steimer *et al.*, *Clinica Chimica Acta* 308: 33-41, 2001).
- [0303] 일반적으로, 체중을 기준으로 한 투여량은 체중 1 kg 당 약 0.01 μ g 내지 약 100 mg, 예컨대 약 0.01 μ g 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 10 mg/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 1 mg/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 100 μ g/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 50 μ g/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 10 μ g/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 1 μ g/체중 1 kg, 약 0.01 μ g 내지 약 0.1 μ g/체중 1 kg, 약 0.1 μ g 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 0.1 μ g 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 0.1 μ g 내지 약 10 mg/체중 1 kg, 약 0.1 μ g 내지 약 1 mg/체중 1 kg, 약 0.1 μ g 내지 약 100 μ g/체중 1 kg, 약 0.1 μ g 내지 약 10 μ g/체중 1 kg, 약 0.1 μ g 내지 약 1 μ g/체중 1 kg, 약 1 μ g 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 1 μ g 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 1 μ g 내지 약 10 mg/체중 1 kg, 약 1 μ g 내지 약 1 mg/체중 1 kg, 약 1 μ g 내지 약 100 μ g/체중 1 kg, 약 1 μ g 내지 약 50 μ g/체중 1 kg, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g/체중 1 kg, 약 10 μ g 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 10 μ g 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 10 μ g 내지 약 10 mg/체중 1 kg, 약 10 μ g 내지 약 1 mg/체중 1 kg, 약 10 μ g 내지 약 100 μ g/체중 1 kg, 약 10 μ g 내지 약 50 μ g/체중 1 kg, 약 50 μ g 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 50 μ g 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 50 μ g 내지 약 10 mg/체중 1 kg, 약 50 μ g 내지 약 1 mg/체중 1 kg, 약 50 μ g 내지 약 100 μ g/체중 1 kg, 약 100 μ g 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 100 μ g 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 100 μ g 내지 약 10 mg/체중 1 kg, 약 100 μ g 내지 약 1 mg/체중 1 kg, 약 1 mg 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 1 mg 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 1 mg 내지 약 10 mg/체중 1 kg, 약 10 mg 내지 약 100 mg/체중 1 kg, 약 10 mg 내지 약 50 mg/체중 1 kg, 약 50 mg 내지 약 100

mg/체중 1 kg이다.

[0304] 용량은 매일, 매주, 매월 또는 매년 1회 이상, 또는 심지어 2 내지 20년마다 1회로 주어질 수 있다. 당업자는 체액 또는 조직에서의 표적화가능 구성체 또는 복합체의 측정된 체류 시간 및 농도에 기초하여 투여에 대한 반 복물을 용이하게 추정할 수 있다. 본 발명의 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 흉강내, 척추강내, 체강내, 카테터를 통한 관류에 의한 또는 직접적 병변내 주사에 의한 것일 수 있다. 이는 매일 1회 이상, 매주 1회 이상, 매월 1회 이상, 및 매년 1회 이상 투여될 수 있다.

[0305] 상기 설명은 본 발명의 다수의 양태 및 구현예를 기재한 것이다. 특히 출원은 구체적으로 양태 및 구현예의 모 든 조합 및 순열을 고려한다.

[0306] 실시예

[0307] 이제 일반적으로 설명되는 본 발명이, 하기 실시예를 참조함으로써 보다 쉽게 이해될 것이며, 이들 실시예는 단 지 본 발명의 특정 양태 및 구현예의 예시 목적으로 포함되고, 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다.

[0308] 실시예 1 - F3-TriNKET 및 F3'-TriNKET의 정제

[0309] 치료적 모노클로날 항체를 정제하기 위해 사용되는 단계에 따라 F3-TriNKET 및 F3'-TriNKET 단백질 둘 다를 정 제하였다. 간단히, 정제 방법은 단백질 A 정제 (약 80-90% 단량체 달성) 후 Poros HS CIEX 염 단계 용리 (약 97-99% 단량체 달성)를 포함하였다. 임상적 제조 공정을 위해, Q Cephrose 또는 Q Mustang (유동-통과(flow-through) 모드)을 사용한 추가의 정제 단계 (약 99% 단량체 달성)를 부가하여 전체 세포 단백질 (WCP) 및 CHO DNA를 추가로 감소시킬 수 있다.

[0310] 정제된 F3'-TriNKET는 치료적 모노클로날 항체와 유사한 높은 열 안정성 (DSC)을 갖는다. 또한, 돌연변이 Fc 함 유 F3'-TriNKET의 안정성은 IgG1 Fc에 가깝다. 하기 표 13 참조.

[0311] 표 13

분자	T _{m1} (°C)	T _{m2} (°C)	T _{m3} (°C)
헤르셉틴	72.4	83.6	
F3'-TriNKET	73.2	79.0	86.7

[0312]

[0313] 실시예 2 - F3'-TriNKET는 적어도 4주 동안 안정적인

[0314] 37°C에서 수행된 가속화 안정성 연구에서, F3'-TriNKET는 4주에 걸쳐 안정적인 것으로 나타났다. 도 3a-3c 참조.

[0315] 정제된 F3'-TriNKET는 낮은 pH 유지 동안 안정적이었다. 20 mg/ml의 정제된 단백질을 pH 3.0에서 글리신 중에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 도 4는 정제된 F3'-TriNKET가 낮은 pH 유지 동안 안정적이었음을 보여준다.

[0316] 정제된 F3'-TriNKET는 동결-해동의 5 사이클 후에 안정적이었다. 도 5a 및 도 5b는 정제된 F3'-TriNKET가 pH와 관계 없이 동결-해동의 5 사이클 후에 안정적이었음을 보여준다 (도 5a는 PBS 중에서의 동결-해동 사이클을 나 타내고, 도 5b는 pH 5.5에서 시트레이트 중에서의 동결-해동 사이클을 나타냄).

[0317] 정제된 F3'-TriNKET는 강제 열화 연구에서 안정적이었다. 도 6은 강제 열화 조건의 막대 그래프를 나타내고, 여 기서 F3'-TriNKET는 안정적으로 남아있었다.

[0318] 실시예 3 - 인간 암 항원 발현 세포에 대한 TriNKET 결합의 평가

[0319] 관심 암 항원을 발현하는 인간 암 세포 라인을 사용하여 TriNKET의 종양 항원 결합을 평가하였다. 인간 AML 세 포 라인 Molm-13을 사용하여 CD33 발현 세포에 대한 F3'-TriNKET-CD33의 결합을 평가하였다. HER2+ Colo-201 세포 라인을 사용하여 HER2 발현 세포에 대한 F3'-TriNKET-HER2의 결합을 평가하였다. F3'-TriNKET-HER2 및 F3'-TriNKET-CD33을 회석하고, 각각의 세포와 인큐베이션하였다. 형광단-컨쥬게이션 항-인간 IgG 2차 항체를 사 용하여, 각각 HER2-발현 및 CD33-발현 세포에 대한 F3'-TriNKET-HER2 및 F3'-TriNKET-CD33의 결합을 검출하였 다. 세포를 유세포 분석에 의해 분석하고, 각각 HER2- 및 CD33-발현 세포에 대한 결합 MFI를 2차 항체 대조군에

대해 정규화하여 백그라운드 값에 대한 배수를 얻었다.

[0320] **실시예 4 - 1차 인간 NK 세포 세포독성 검정**

[0321] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 사용하여 인간 말초 혈액 연막으로부터 분리하였다. 분리된 PBMC를 세척하고, NK 세포 분리를 위해 준비하였다. NK 세포를 자성 비드를 사용한 네가티브 선택 기술을 사용하여 분리하였고, 분리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 >90% CD3-CD56+였다. 분리된 NK 세포를 밤새 휴면 (resting)시키고, 다음날 세포독성 검정에서 사용하였다.

[0322] *DELTA 세포독성 검정:*

[0323] 관심 표적을 발현하는 인간 암 세포 라인을 배양으로부터 수확하고, 세포를 PBS로 세척하고, BATDA 시약 (Perkin Elmer AD0116)으로의 라벨링을 위해 성장 배지 중에 10^6 /mL로 재현탁시켰다. 표적 세포 라벨링에 대하여 제조업체 지시를 따랐다. 라벨링 후 세포를 PBS로 3x 세척하고, 배양 배지 중에 $0.5-1.0 \times 10^5$ /mL로 재현탁시켰다. 백그라운드 웰을 제조하기 위해, 분취량의 라벨링된 세포를 옆에 두고, 세포를 배지로부터 스핀 분리하였다. 100 μ l의 배지를 웰에 펠릿화된 세포의 방해를 피하도록 3회 반복으로 주의깊게 첨가하였다. 100 μ l의 BATDA 라벨링된 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 웰을 표적 세포로부터의 자발적 방출을 위해 남겨두고, 1% 트리톤(Triton)-X의 첨가에 의해 표적 세포의 최대 세포용해를 위해 웰을 준비하였다. 관심 중앙 표적에 대항하는 모노클로날 항체 또는 TriKET를 배양 배지 중에 희석하고, 50 μ l의 희석된 mAb 또는 TriKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴면된 및/또는 활성화된 NK 세포를 배양으로부터 수확하고, 세포를 세척하고, 요망되는 E:T 비율에 따라 배양 배지 중에 $10^5-2.0 \times 10^6$ /mL로 재현탁시켰다. 50 μ l의 NK 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여 총 200 μ l 배양 부피를 만들었다. 검정을 전개하기 전에 플레이트를 37°C에서 5%CO₂와 2-3시간 동안 인큐베이션하였다.

[0324] 2-3시간 동안 배양 후, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 세포를 5분 동안 200g으로의 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 20 μ l의 배양 상청액을 제조업체로부터 제공된 투명 마이크로플레이트로 전달하고, 200 μ l의 실온 유로폼 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고, 15분 동안 250 rpm으로 플레이트 셰이커 상에서 인큐베이션하였다. Victor 3 또는 SpectraMax i3X 기기를 사용하여 플레이를 판독하였다. % 특이적 세포용해(specific lysis)를 하기와 같이 계산하였다: % 특이적 세포용해 = ((실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)) * 100%.

[0325] *유세포 분석 세포독성 검정*

[0326] BCMA를 발현하고 퓨로마이신 선택 후 NucLight Green (Essen BioScience 4475)을 안정적으로 발현하도록 변환된 인간 암 세포 라인을 배양으로부터 수확하고, 스핀 다운시키고, 배양 배지 중에 10^5 /mL로 재현탁시켰다. 100 μ l의 표적 세포를 96-웰의 각각의 웰에 첨가하였다. BCMA에 대항하는 TriKET를 배양 배지 중에 희석하고, 각각 50 μ l를 2중 웰에 첨가하였다. 밤새 휴면된 정제된 인간 NK를 배양으로부터 수확하고, 세척하고, 배양 배지 중에 4×10^5 /mL로 재현탁시켰다. 2:1 E:T 비율을 위해, 50 μ l의 NK 세포를, 100 μ l의 배양 배지를 수용한 표적-단독 대조군을 제외하고, 모든 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 5% CO₂와 30시간 동안 인큐베이션하였다.

[0327] 공동-배양 후, 세포를 염색하고, 고정시키고, 유세포 분석에 의해 분석하였다. 남아있는 표적 세포는 FITC 채널에서 강한 변위로 검출되었고, 여기서 죽은 세포는 생존성 염색으로 배제되었다. 녹색 이벤트의 수를 내보내고, 표적-단독 대조군 샘플과 비교하여 % 사멸을 계산하였다. 기록된 부피가 유사함을 보장하기 위해 비드 카운팅을 포함시켰다.

[0328] **실시예 5 - F3' TriKET는 중앙 항원 발현 세포에 결합함**

[0329] 도 7은 HER2+ Colo-201 세포에 대한 F3'-TriKET-HER2 또는 트라스투주맙의 결합을 나타낸다. F3'-TriKET-HER2는 백그라운드에 대한 보다 높은 최대 배수로 Colo-201 세포에 결합하였지만, 약간 감소된 EC₅₀ 결합 값을 가졌다.

[0330] 도 8은 Molm-13 세포 상에서 발현되는 CD33에 대한 F3'-TriKET-CD33 또는 CD33 모노클로날 항체의 결합을 나타낸다. F3'-TriKET는 백그라운드에 대한 유사한 최대 배수로 Molm-13 세포에 결합하였고, EC₅₀ 결합 값은

CD33 mAb와 유사하였다.

[0331] 실시예 6 - F3'-TriNKET는 HER2+ 및 CD33+ 표적 세포에 대항하는 NK 세포독성을 매개함:

[0332] 도 9 및 도 10은, 각각, HER2-저 세포 라인 786-0, 및 HER2-고 세포 라인 SkBr-3에 대항하는 F3'-TriNKET-HER2 매개 세포독성을 나타낸다. F3'-TriNKET-HER2는 HER2-저 및 HER2-고 세포 라인 둘 다에 대항하는 NK 매개 세포독성의 유도에 대하여 강력한 EC₅₀ 값을 제공하였다. 트라스투주맙에 비해, F3'-TriNKET-HER2는 고 및 저 HER2-발현 세포 둘 다에 대하여 보다 큰 최대 특이적 세포용해 및 보다 강력한 EC₅₀ 값을 제공하였다.

[0333] 도 11 및 도 12는, 각각, 2개의 CD33 포지티브 인간 세포 라인, EOL-1 및 THP-1에 대항하는 F3'-TriNKET-CD33 매개 세포독성을 나타낸다. CD33 모노클로날 항체는 EOL-1 표적 세포의 NK 세포 세포용해를 증가시킬 수 있었지만 (도 11), FcR-고 THP-1 세포 라인에 대해서는 비효과적인 것으로 나타났다 (도 12). F3'-TriNKET-CD33은 THP-1 및 EOL-1 표적 세포 둘 다에 대항하는 NK 매개 세포독성의 유도에 대하여 나노몰 이하의 EC₅₀ 값을 제공하였다.

[0334] 실시예 7 - F4-TriNKET는 NK 세포독성을 매개함

[0335] 본 실시예는 표적 암 세포의 NK 세포 사멸의 2가 F4 형식 TriNKET-매개 향상의 효능을 기재한다. 본 실시예는 표적 세포에 대한 2가 F4 형식 TriNKET의 결합을 기재한다. 본 실시예는 세포 표면 상의 BCMA의 높은 세포 표면 발현을 안정화시키고 유지하는 데 있어 2가 F4 형식 TriNKET의 효과를 기재한다. 본 실시예는, 그의 표적에 대한 2가 F4 형식 TriNKET의 결합활성이, TriNKET가 표적 항원에 결합하는 친화도를 개선시키고, 이는 사실상 세포 표면 상의 높은 수준의 표적 항원의 발현 및 유지를 안정화시킴을 기재한다.

[0336] F4-TriNKET에 의한 BCMA 표면 안정화

[0337] BCMA-포지티브 KMS12-PE 골수종 세포를 10 µg/mL F4-TriNKET 또는 모노클로날 항체 (EM-901)와 인큐베이션하고, 샘플을 1/3씩 분할하여, 각각의 샘플 분취량을 아이스 상에서 20분 동안, 37°C에서 2시간 동안 또는 37°C에서 24시간 동안 배치하였다. 인큐베이션 기간 후, 세포를 세척하고, 항-인간 IgG 2차 항체를 사용하여 결합된 F4-TriNKET를 검출하였다. 염색 후, 세포를 고정시키고, 4°C에서 저장하고, 모든 샘플을 연구 말기에 분석하였다.

[0338] 인간 암 항원 발현 세포에 대한 F4-TriNKET 결합의 평가

[0339] BCMA를 발현하는 인간 암 세포 라인을 사용하여 F4-TriNKET의 종양 항원 결합 (예: A49-F4-TriNKET-BCMA, 클론 ADI-27749로부터의 NKG2D-결합 도메인 및 EM-901로부터의 BCMA-결합 도메인)을 평가하였다. KMS12-PE 골수종 세포에 비해 보다 높은 수준으로 BCMA를 발현하는 인간 다중 골수종 세포 라인 MM.1R을 사용하여 높은 수준의 BCMA를 발현하는 세포에 대한 TriNKET의 결합을 평가하였다. F4-TriNKET를 희석하고, MM.1R 세포와 인큐베이션하였다. 형광단-컨쥬게이션 항-인간 IgG 2차 항체를 사용하여 F4-TriNKET의 결합을 검출하였다. 세포를 유세포 분석에 의해 분석하고, BCMA 발현 세포에 대한 결합 MFI를 2차 항체 대조군에 대해 정규화하여 백그라운드 값에 대한 배수를 얻었다.

[0340] 1차 인간 NK 세포 세포독성 검정

[0341] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 사용하여 인간 말초 혈액 연막으로부터 분리하였다. 분리된 PBMC를 세척하고, NK 세포 단리를 위해 준비하였다. NK 세포를 자성 비드를 사용한 네가티브 선택 기술을 사용하여 분리하였고, 분리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 >90% CD3-CD56+였다. 분리된 NK 세포를 밤새 휴면시키고, 다음날 세포독성 검정에서 사용하였다.

[0342] DELTA 세포독성 검정: 관심 표적을 발현하는 인간 암 세포 라인을 배양으로부터 수확하고, 세포를 PBS로 세척하고, BATDA 시약 (Perkin Elmer AD0116)으로의 라벨링을 위해 성장 배지 중에 10⁶/mL로 재현탁시켰다. 표적 세포 라벨링에 대하여 제조업체 지시를 따랐다. 라벨링 후 세포를 PBS로 3x 세척하고, 배양 배지 중에 0.5-1.0x10⁵/mL로 재현탁시켰다. 백그라운드 웰을 제조하기 위해, 분취량의 라벨링된 세포를 옆에 두고, 세포를 배지로부터 스핀 분리하였다. 100 µl의 배지를 웰에 펠렛화된 세포의 방해를 피하도록 3회 반복으로 주의깊게 첨가하였다. 100 µl의 BATDA 라벨링된 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 웰을 표적 세포로부터의 자발적 방출을 위해 남겨두고, 1% 트리톤-X의 첨가에 의해 표적 세포의 최대 세포용해를 위해 웰을 준비하였다. 관심 종양 표적에 대항하는 모노클로날 항체 또는 TriNKET를 배양 배지 중에 희석하고, 50 µl의 희석된

mAb 또는 TriNKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴면된 및/또는 활성화된 NK 세포를 배양으로부터 수확하고, 세포를 세척하고, 요망되는 E:T 비율에 따라 배양 배지 중에 10^5 - 2.0×10^6 /mL로 재현탁시켰다. 50 μ l의 NK 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여 총 200 μ l 배양 부피를 만들었다. 검정을 전개하기 전에 플레이트를 37°C에서 5%CO₂와 2-3시간 동안 인큐베이션하였다. 2-3시간 동안 배양 후, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 세포를 5분 동안 200g으로 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 20 μ l의 배양 상청액을 제조업체로부터 제공된 투명 마이크로플레이트로 전달하고, 200 μ l의 실온 유로폼 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고, 15분 동안 250 rpm으로 플레이트 셰이커 상에서 인큐베이션하였다. Victor 3 또는 SpectraMax i3X 기기를 사용하여 플레이를 판독하였다. % 특이적 세포용해를 하기와 같이 계산하였다: % 특이적 세포용해 = ((실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)) * 100%.

[0343] F4-TriNKET-매개 NK 세포독성

[0344] BCMA-포지티브 골수종 세포의 F4-TriNKET-매개 세포용해를 검정하였다. 도 19는 휴면된 인간 NK 이펙터 (effector) 세포에 의한 BCMA-포지티브 KMS12-PE 골수종 세포의 F4-TriNKET-매개 세포용해를 나타낸다. 도 20은 휴면된 인간 NK 이펙터 세포에 의한 BCMA-포지티브 MM.1R 골수종 세포의 F4-TriNKET-매개 세포용해를 나타낸다. EM-901 모노클로날 항체를 두 실험 모두에서 대조군으로서 사용하였다. 도 19에서는 KMS12-PE 세포 (저 BCMA 발현)를 표적 세포로서 사용하였고; 도 20에서는 MM.1R (고 BCMA 발현)을 표적 세포로서 사용하였다. 각각, 고 및 저 BCMA 발현 세포, MM.1R 및 KMS12-PE 둘 다에 대하여, F4-TriNKET는 나노몰 이하의 EC₅₀ 값을 가졌다. BCMA 모노클로날 항체 EM-901에 비해, F4-TriNKET는 두 세포 라인 모두에 대하여 보다 큰 최대 특이적 세포용해 및 효능을 제공하였다.

[0345] 도 21은 MM.1R 골수종 세포에 대한 F4-TriNKET (A49-F4-TriNKET-BCMA), 듀오바디-TriNKET (A49-DB-TriNKET-BCMA), 또는 BCMA 모노클로날 항체 (EM-901)의 결합을 나타낸다. 3개 단백질 모두 용량-반응적 방식으로 MM.1R 세포 상에서 발현되는 BCMA에 결합할 수 있었다. 결합활성 결합자는 1가 결합자에 비해 백그라운드에 대한 약간 감소된 최대 배수로 결합할 수 있었지만, 결합활성 결합은 개선된 EC₅₀ 결합 값을 제공하였다.

[0346] F4-TriNKET는 표면 BCMA를 안정화시킨다

[0347] 도 22는 지시된 시간 동안 인큐베이션 후 F4-TriNKET 또는 BCMA 모노클로날 항체 (EM-901)로의 표면 BCMA의 염색을 나타낸다. BCMA mAb (EM-901) 및 F4-TriNKET 둘 다 인큐베이션 후 빠르게 표면 BCMA를 안정화시킬 수 있었다. BCMA mAb (EM-901) 및 F4-TriNKET는 24시간의 기간에 걸쳐 증가된 BCMA 표면 발현을 지속시킬 수 있었다.

[0348] 도 23은 F4-TriNKET 또는 BCMA 모노클로날 항체 (EM-901)와의 인큐베이션 후 KMS12-PE 세포 상의 표면 BCMA의 안정화를 나타낸다. 세포 표면 상의 BCMA의 초기 안정화가 F4-TriNKET 또는 mAb (EM-901)에 대한 노출 후 빠르게 나타났다. F4-TriNKET 및 모노클로날 항체 (EM-901)에 의해 제공된 결합활성 결합은, 듀오바디-TriNKET에서 24시간에 표면 BCMA 발현의 강하에 의해 나타나는 바와 같이, 1가 BCMA 결합에 비해 더 오래 높은 표면 BCMA를 지속시켰다.

[0349] F4-TriNKET는 상당한 장기간 세포독성을 매개함

[0350] 유세포 분석 세포독성 검정: BCMA를 발현하고 퓨로마이신 선택 후 NuLight Green (Essen BioScience 4475)을 안정적으로 발현하도록 변환된 인간 암 세포 라인을 배양으로부터 수확하고, 스핀 다운시키고, 배양 배지 중에 10^5 /mL로 재현탁시켰다. 100 μ l의 표적 세포를 96-웰의 각각의 웰에 첨가하였다. BCMA에 대항하는 TriNKET를 배양 배지 중에 희석하고, 각각 50 μ l를 2중 웰에 첨가하였다. 밤새 휴면된 정제된 인간 NK를 배양으로부터 수확하고, 세척하고, 배양 배지 중에 4×10^5 /mL로 재현탁시켰다. 2:1 E:T 비율을 위해, 50 μ l의 NK 세포를, 100 μ l의 배양 배지를 수용한 표적-단독 대조군을 제외하고, 모든 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 5% CO₂와 30시간 동안 인큐베이션하였다.

[0351] 공동-배양 후, 세포를 염색하고, 고정시키고, 유세포 분석에 의해 분석하였다. 남아있는 표적 세포는 FITC 채널에서 강한 변위로 검출되었고, 여기서 죽은 세포는 생존성 염색으로 배제되었다. 녹색 이벤트의 수를 내보내고, 표적-단독 대조군 샘플과 비교하여 % 사멸을 계산하였다. 기록된 부피가 유사함을 보장하기 위해 비드 카운팅을 포함시켰다.

[0352] F4-TriNKET는 상당한 장기간 세포독성을 매개함

[0353] 도 24 및 도 25는 30시간 후 F4- 또는 DB-TriNKET의 존재 하에 2:1 E:T 비율의 BCMAポジ티브 표적 세포 라인
의 인간 NK 세포 세포용해를 나타낸다. 도 24는, 단백질 제어 사멸이 없는 것보다 높은 KMS12-PE 세포 (저 BCMA
발현)의 사멸을 나타내며, 도 25에서는 MM.1S 세포 (보다 높은 BCMA 발현)를 표적 세포로서 사용하였다. 1가 듀
오바디-TriNKET에 비해, F4-TriNKET는 모든 시험 농도에서 고 및 저 BCMA 발현 세포 라인 둘 다의 상승된 사멸
을 입증하였다.

[0354] 참조에 의한 포함

[0355] 본원에서 언급된 특허 문서 및 과학 문헌 각각의 전체 개시내용은 모든 목적상 참조로 포함된다.

[0356] 등가물

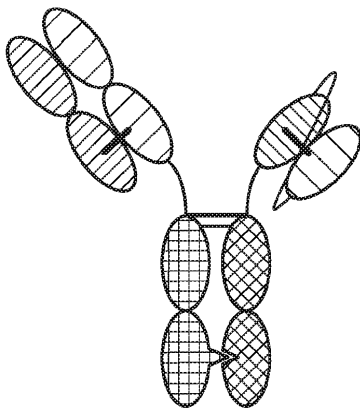
[0357] 본 발명은 그의 취지 또는 필수적 특징으로부터 벗어나지 않는 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상
기 구현에는 모든 면에서 본원에 기재된 발명을 제한하기보다는 예시적인 것으로 고려되어야 한다. 본
발명의 범위는 상기 설명에 의해서보다는 첨부된 청구범위에 의해 지시되고, 청구범위의 의미 및 등가성의 범위
내에 포함되는 모든 변화가 그에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1a

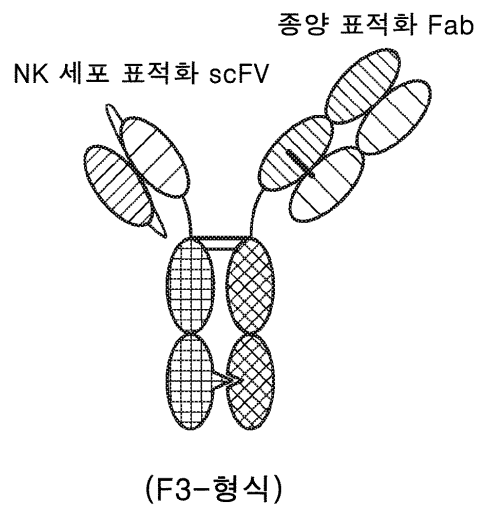
NK 세포
표적화 FAB

종양 표적화
scFV

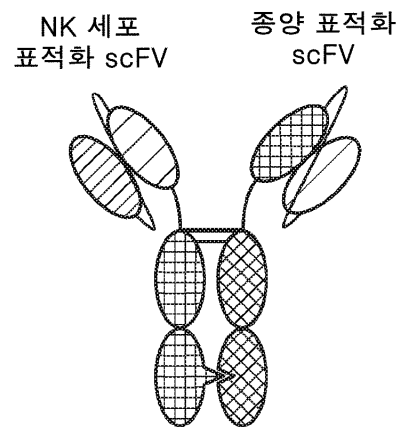


(F3'-형식)

도면1b

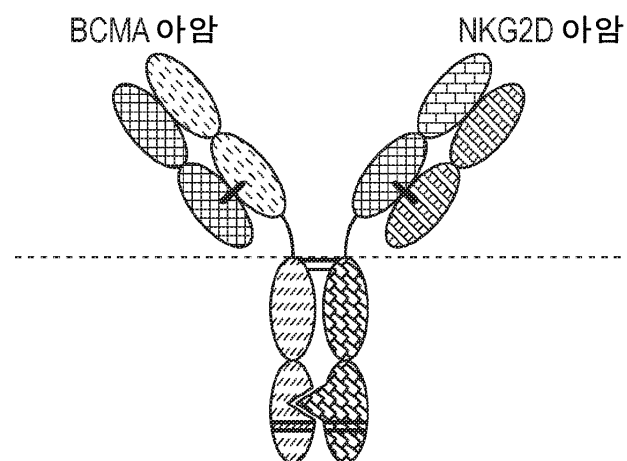


도면1c

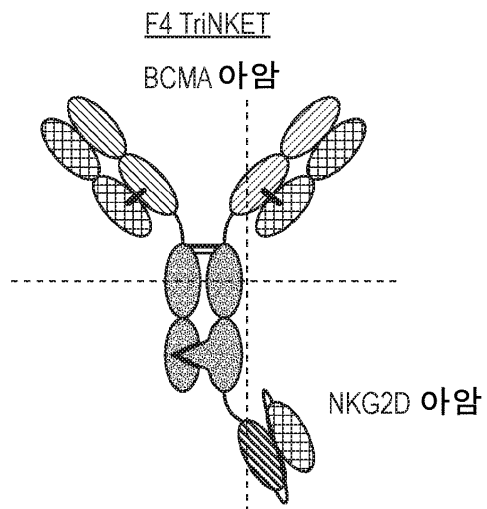


도면2a

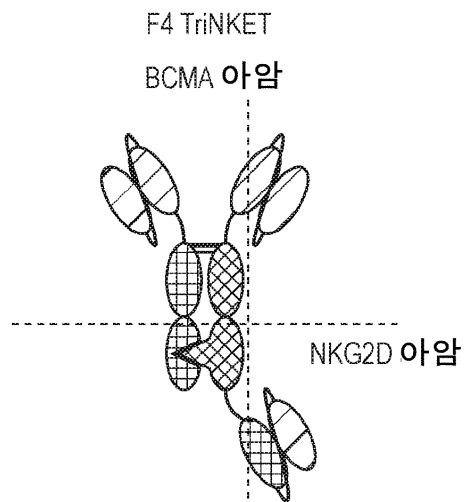
듀오바디 (DB) TriNKET



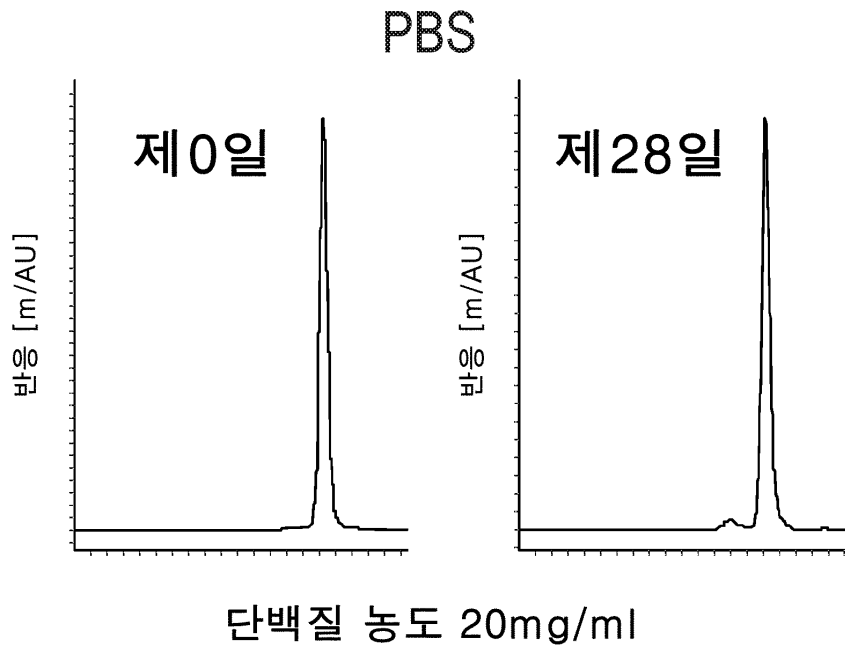
도면2b



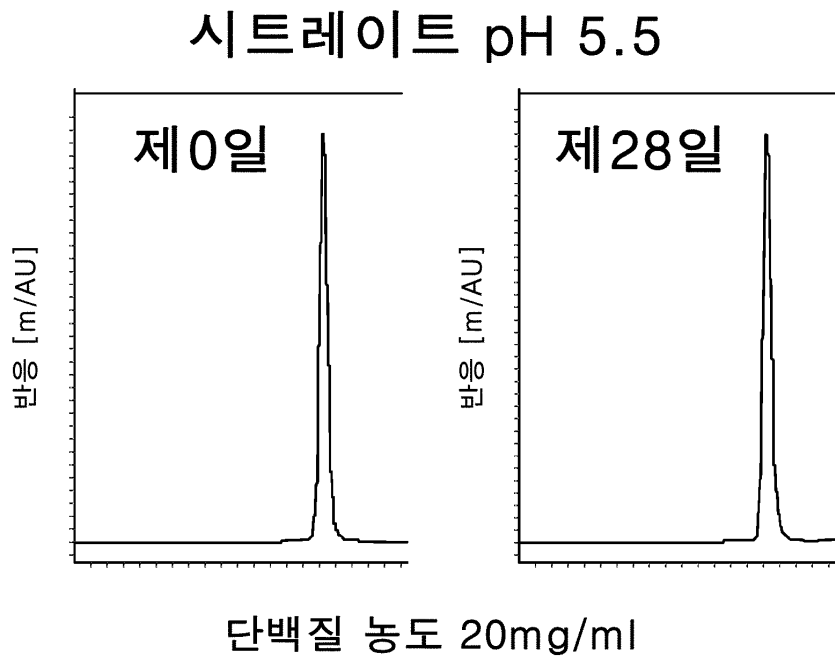
도면2c



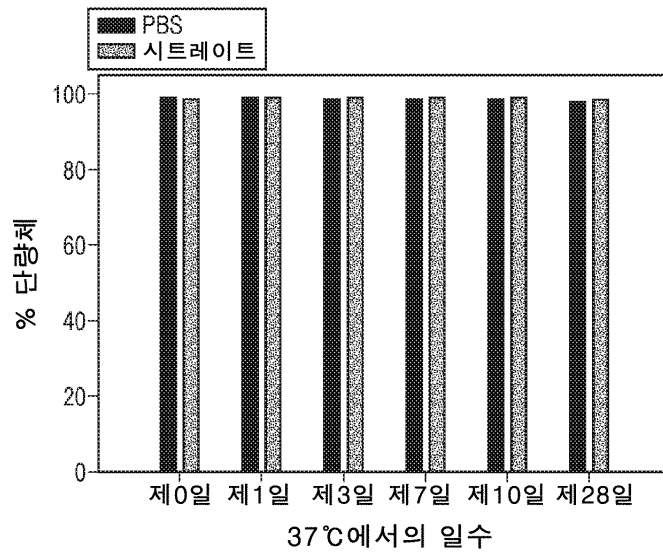
도면3a



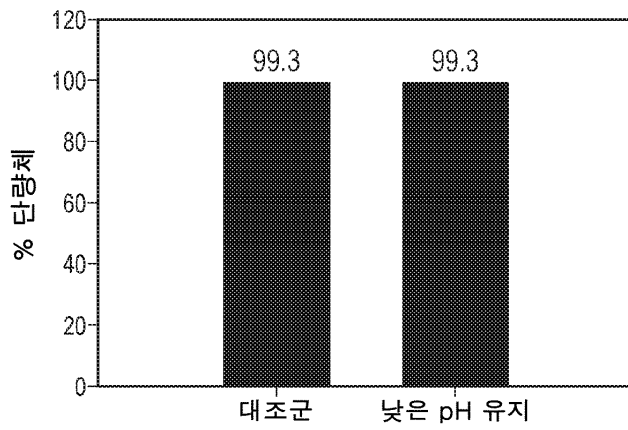
도면3b



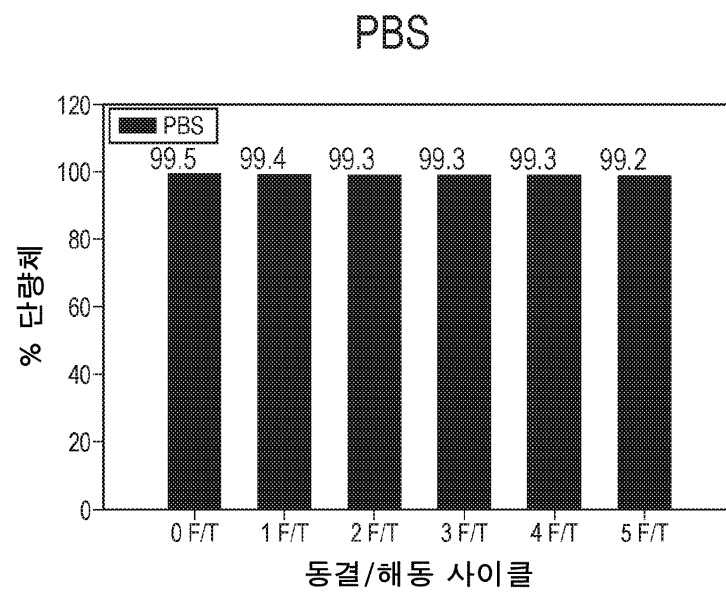
도면3c



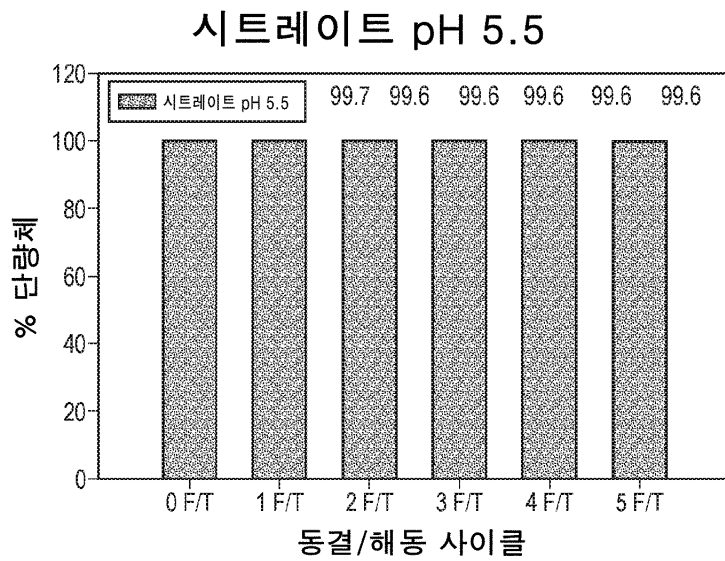
도면4



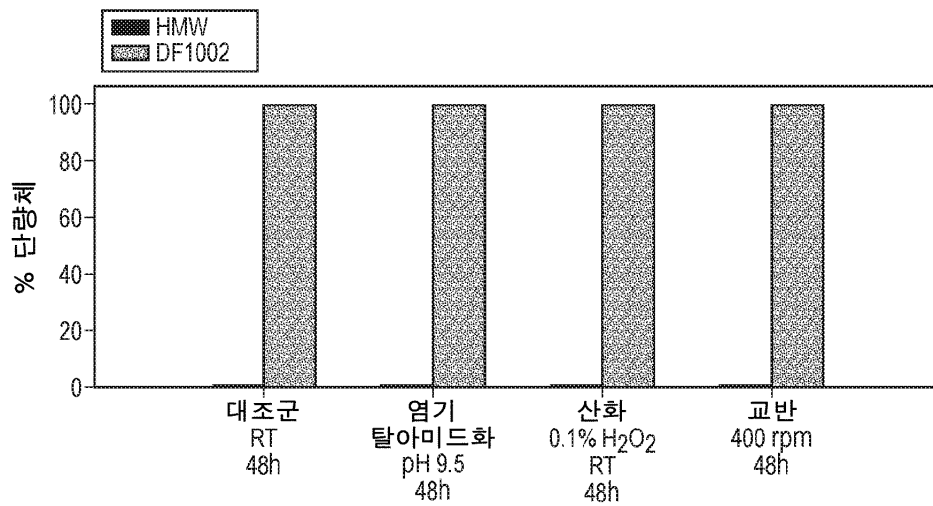
도면5a



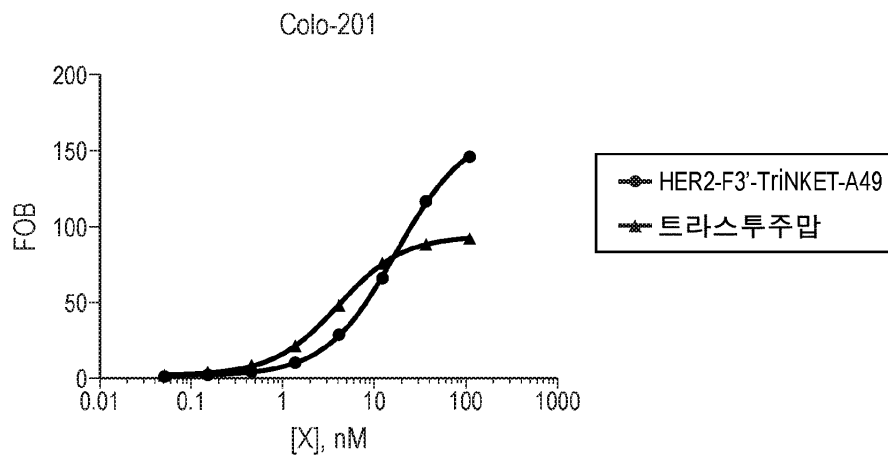
도면5b



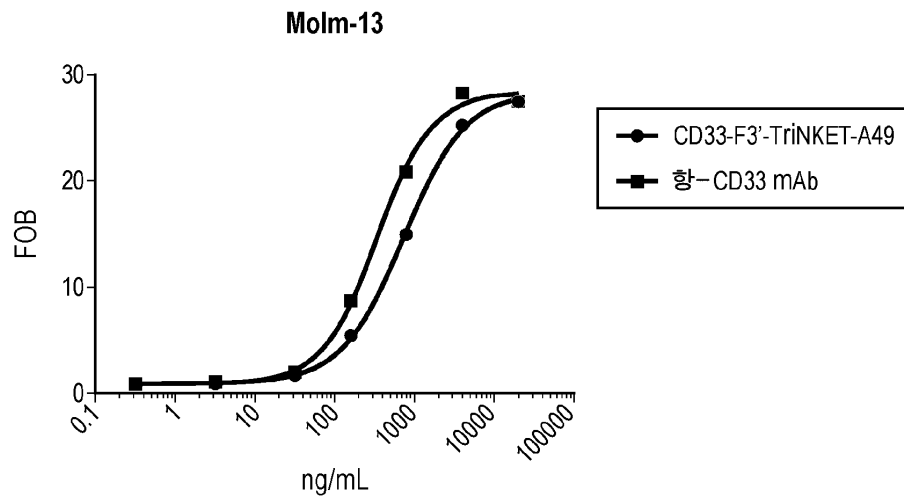
도면6



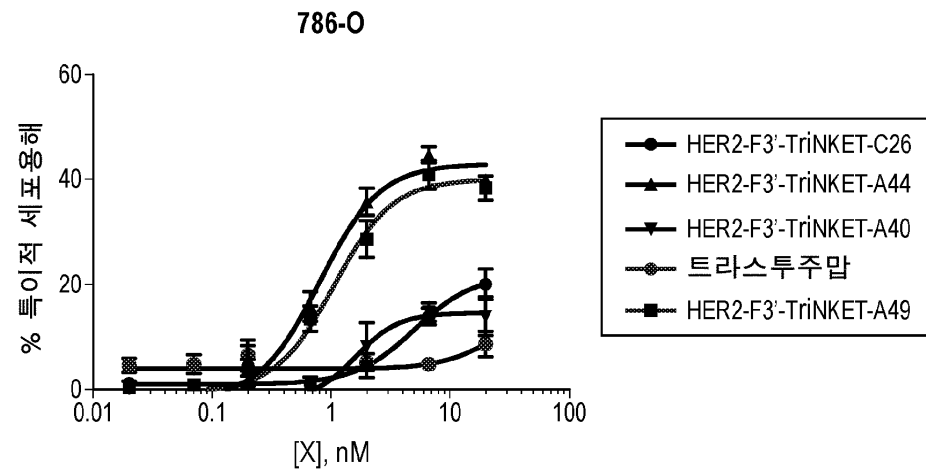
도면7



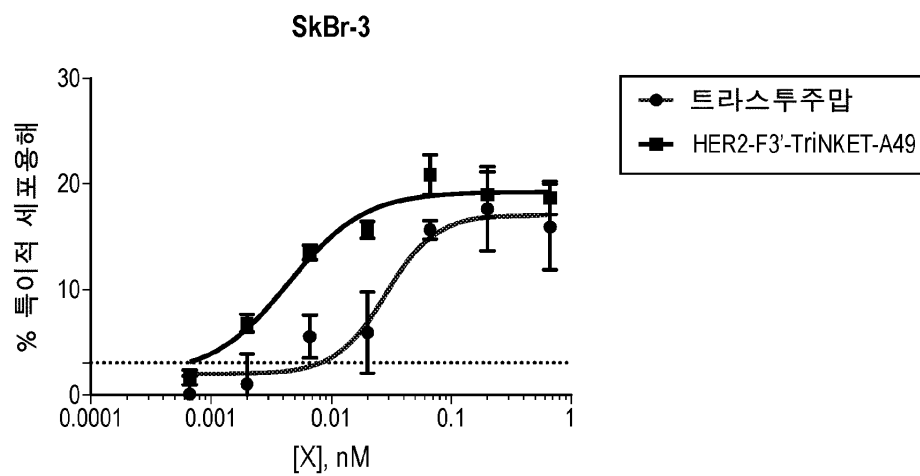
도면8



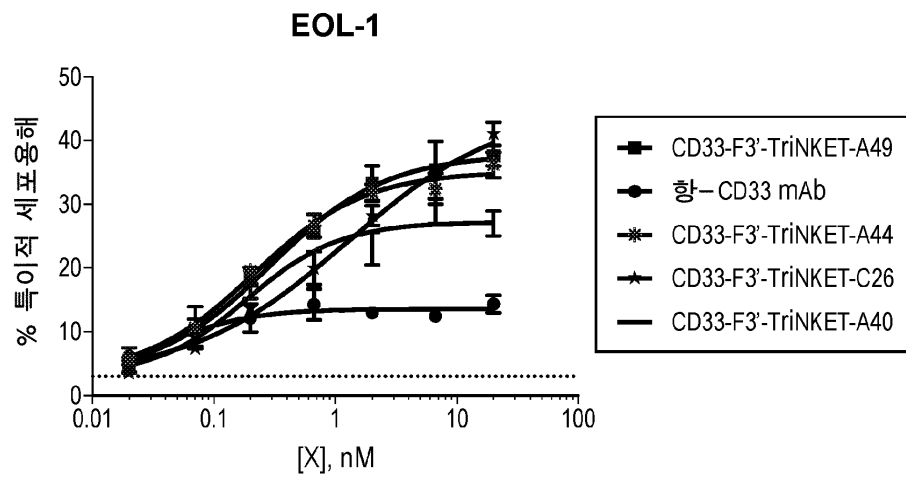
도면9



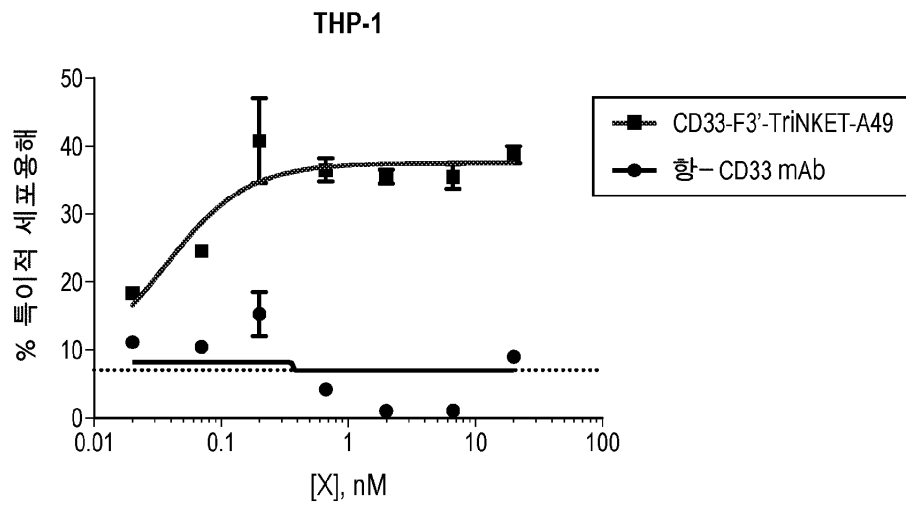
도면10



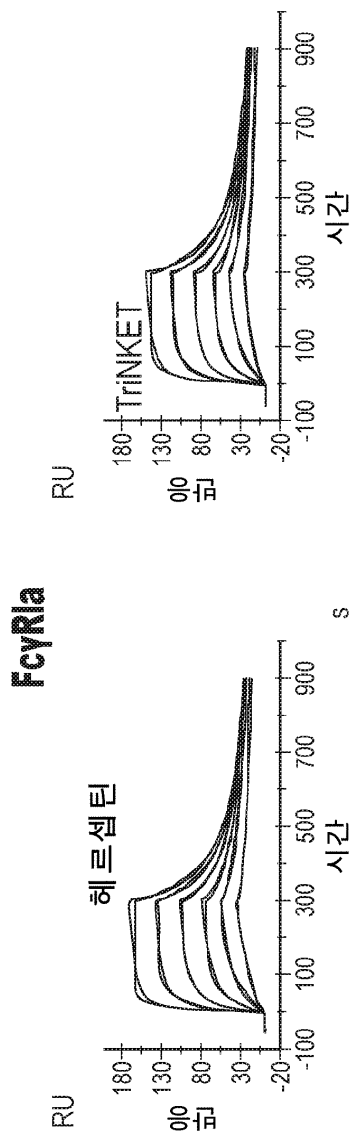
도면11



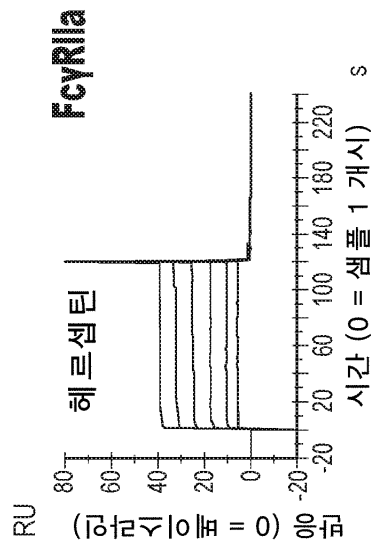
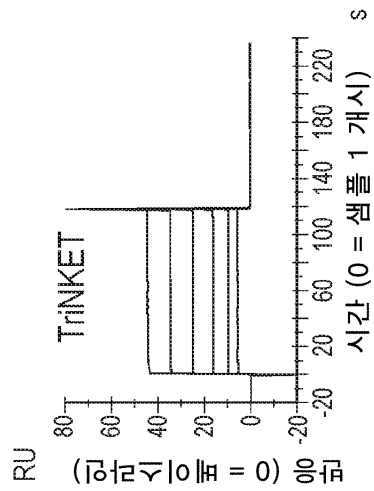
도면12



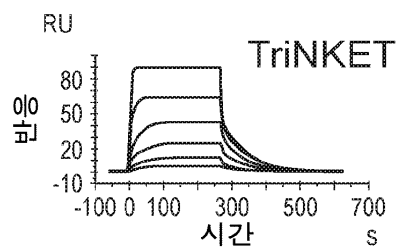
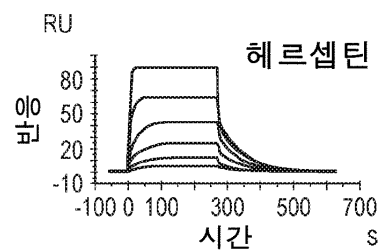
도면 13a



도면13b

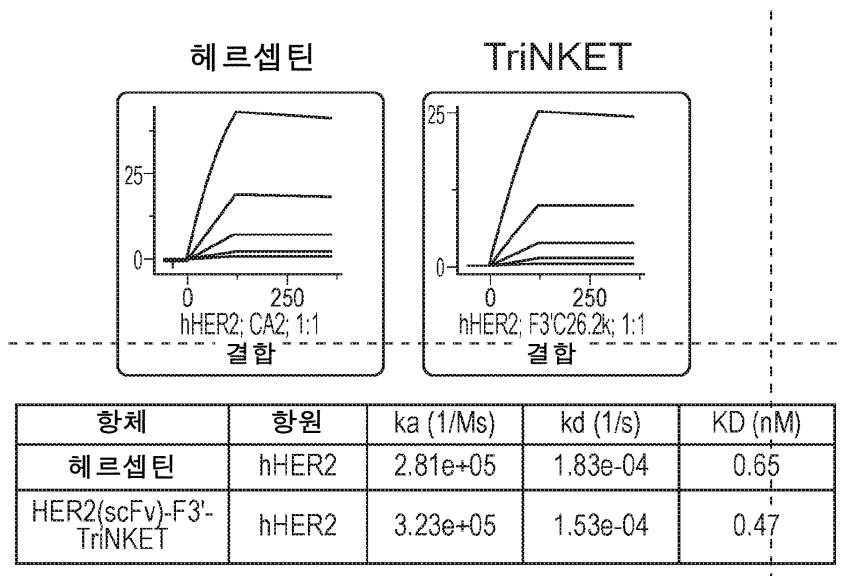


도면13c

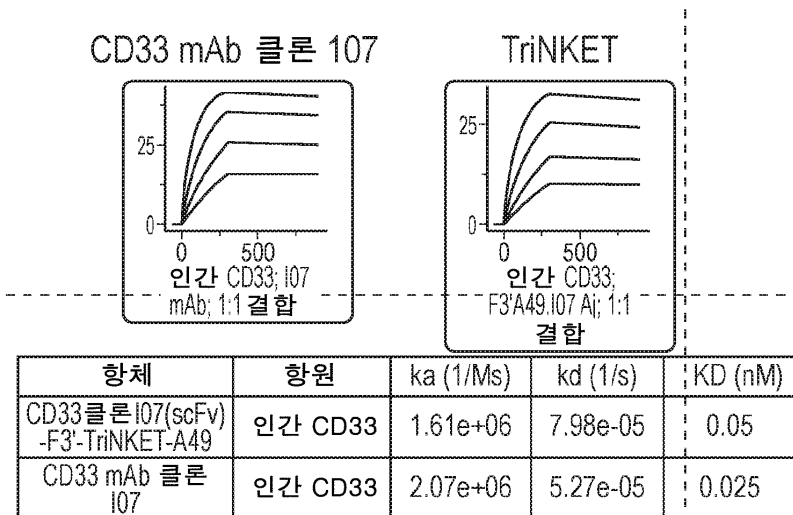


인간 FcγRIIIa 158V 수용체에 대한 결합				
항원	K_a , (1/Ms)	K_d , (1/s)	K_D , (M)	Rmax
헤르셉틴	1.69E+04	1.26E-02	7.46E-07	71.4
F3'-TriNKET-HER2	3.15E+04	2.20E-02	6.99E-007	72.9

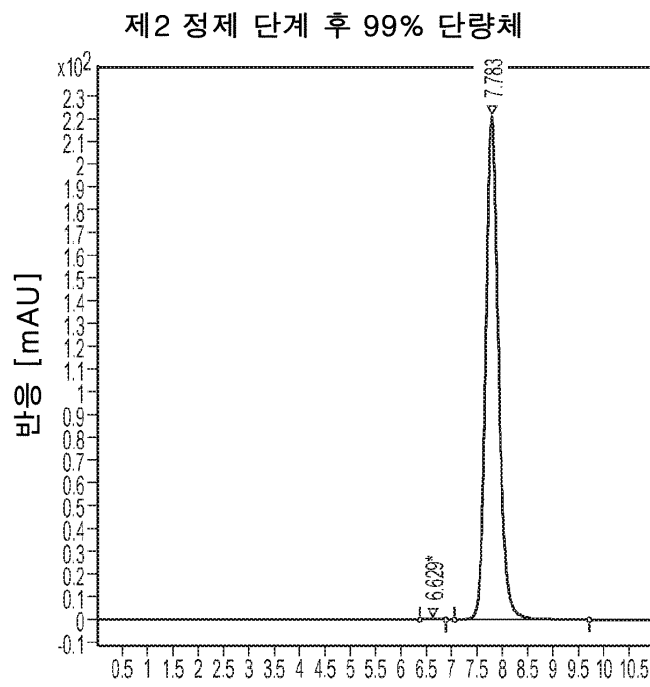
도면14a



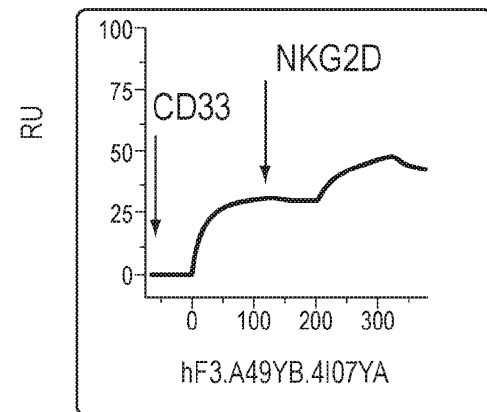
도면14b



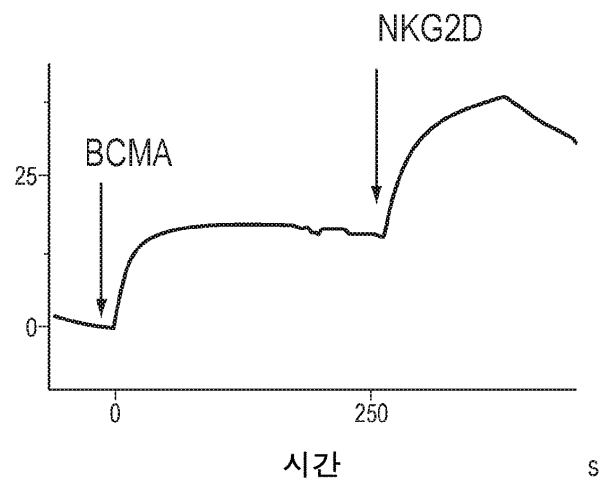
도면15



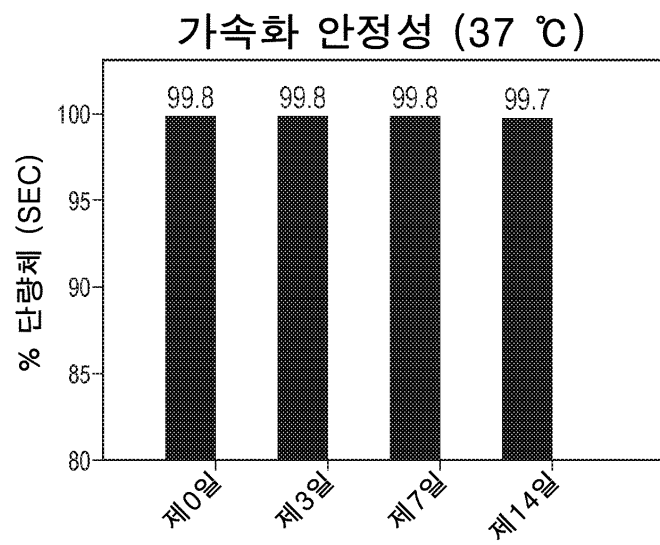
도면16



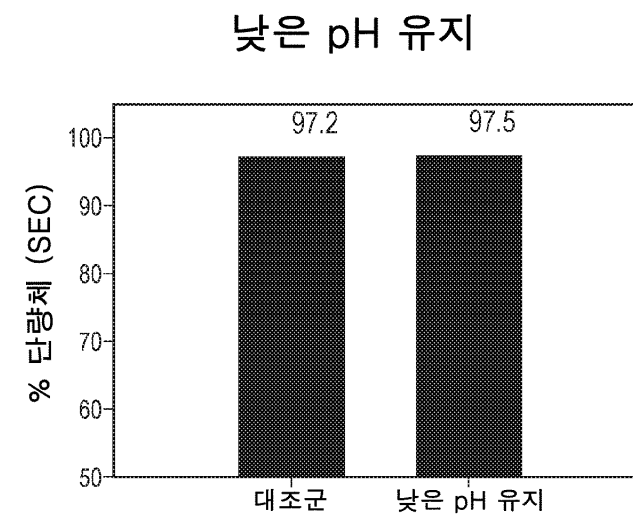
도면17



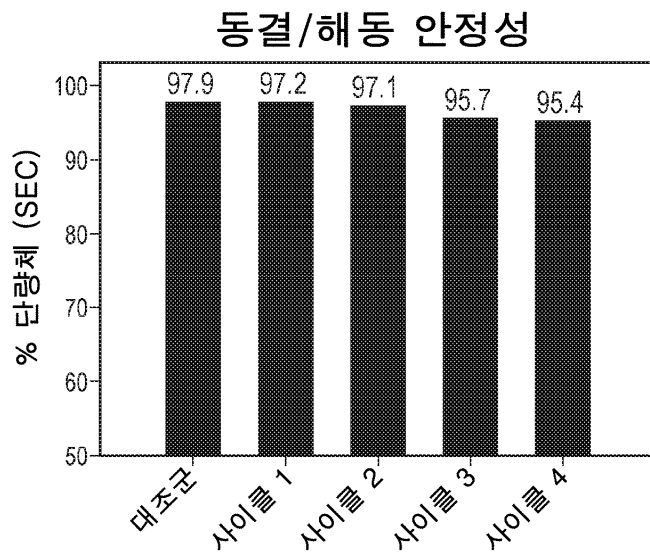
도면18a



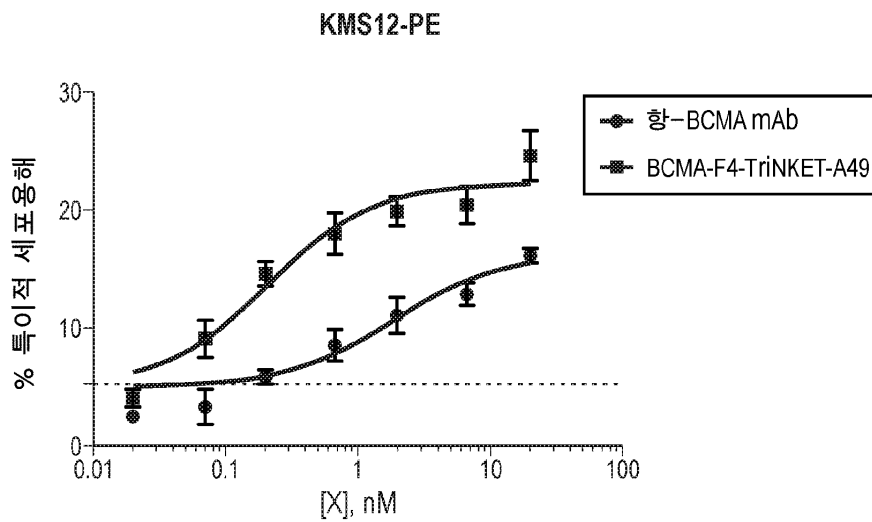
도면18b



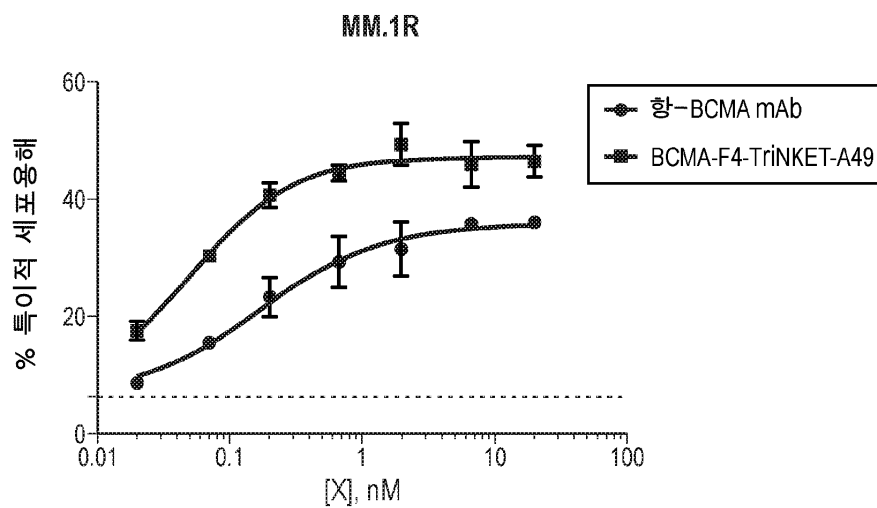
도면18c



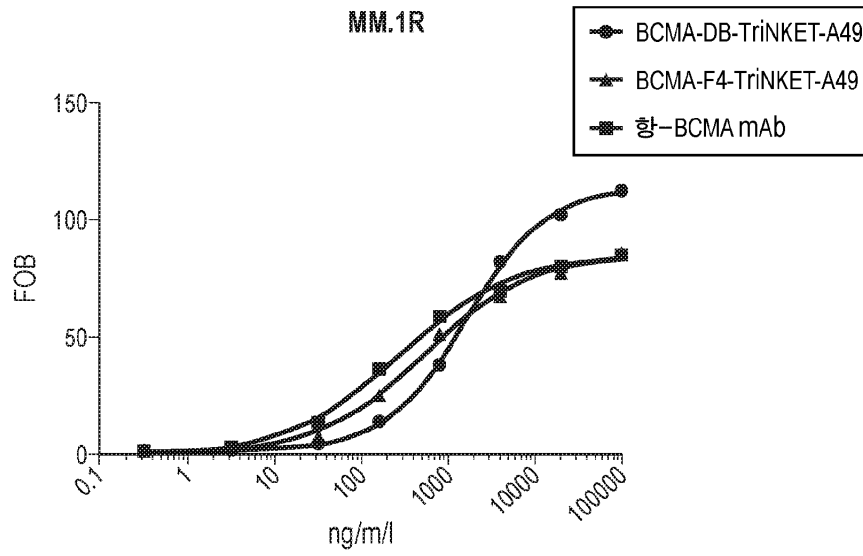
도면19



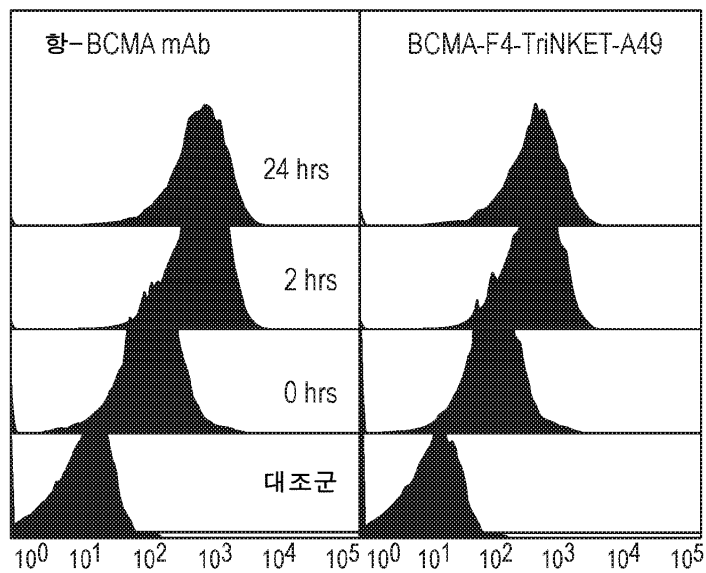
도면20



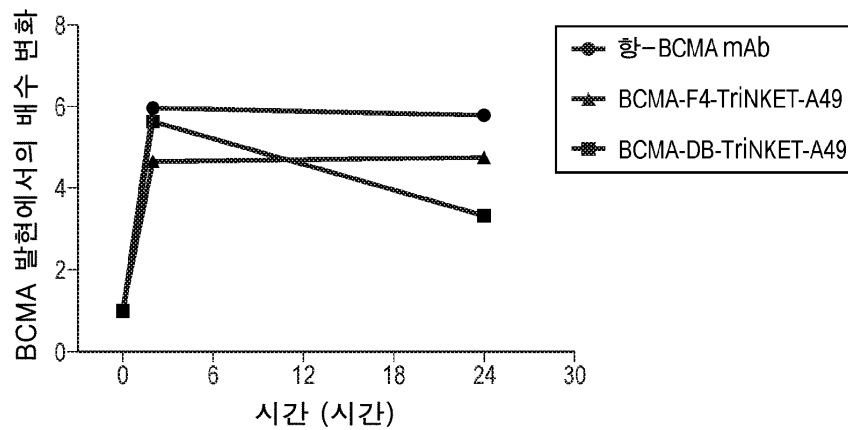
도면21



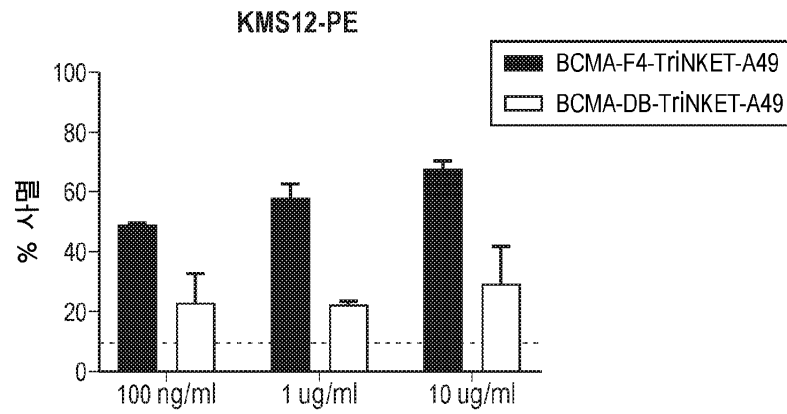
도면22



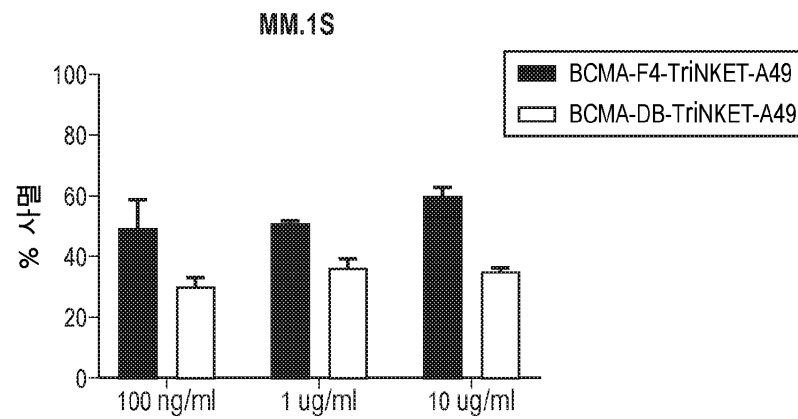
도면23



도면24



도면25



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

<120> MULTI-SPECIFIC BINDING PROTEINS AND IMPROVEMENTS THEREON

<130> DFY-049WO

<150> 62/677,137

<151> 2018-05-28

<160> 445

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

Ala Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 6

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 7

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105
<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 8

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

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

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Tyr Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 12

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 13

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 14

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 15

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

Glu Leu 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 Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 16

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 18

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 20

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 21

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

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

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 24

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 28

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

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

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

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 29

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 30

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Ser Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 32

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 34

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

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

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Phe Ile Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 36

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Tyr Pro Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 39

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

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

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

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Leu Tyr Ser Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20

25

30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

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

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Phe Ile Thr

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 44

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100

105

110

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

115 120 125

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 48

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

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 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Asn 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 Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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

1 5 10 15

Ala

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 52

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

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

1 5 10 15

<210> 55

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

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

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 60

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 62

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

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

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

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

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

Ala Arg Arg Gly Arg Lys Ala Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 66

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

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 Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Pro 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 Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Thr

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 70

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser 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 Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

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

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

Ala Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 76

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 78

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

Ala Arg Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

> 82

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 83

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1

5

10

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1

5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro Thr

1

5

<210> 86

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

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

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala

1

5

10

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg Thr

1

5

<210> 94

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 102

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser 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 Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met

100

105

110

Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1

5

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

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

1

5

10

15

Gly

<210> 105

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 110

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Gly Leu Gly Asp Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 111
<211> 110
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

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

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

<210> 112

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

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

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

Val Ser Ser
 115

<210> 113

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85

90

95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 114

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

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 Pro Asp Tyr

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

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

1 5 10 15

Gly

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

Leu Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 118

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln 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 Ala Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Glu Thr

85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 119

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

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

1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
Pro Gln 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 Ile Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser

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

100 105 110

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Ala Glu Thr Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 123

<

211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Ser Gln Ser Ser Ile Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 124

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Asp Tyr Ser Ile Asn

1 5

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 126

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg

1 5 10 15

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 128

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

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

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

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

1 5 10 15

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 132

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Val Thr Ile 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

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

Asn Tyr Trp Met His

1

5

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 135

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn

1 5 10

<210> 136

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser

1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 140

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg His Asp Gly Ala Thr Ala Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Ser Ser Ser Tyr Phe Trp Gly

1

5

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

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

1

5

10

15

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

His Asp Gly Ala Thr Ala Gly Leu Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val

1 5 10

<210> 148

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 149

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

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

1 5 10

<210> 150

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr

1 5 10

<210> 152

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu

20 25 30

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

35 40 45

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

<210>

153

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

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

1 5 10

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro Asp Phe Thr

1 5 10

<210> 156

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr

20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu

50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile

65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu

85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu

100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys

115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe

130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg

180

<210> 157

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 158

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

85 90 95
 Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 159

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

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

20 25 30
 Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

85 90 95
 Ala Lys Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 160

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asp Glu

20 25 30

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

35 40 45

Ile His Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Tyr Pro Pro

85 90 95

Asp Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 161

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Glu Gly Gly Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Val Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Ala Arg Glu Gly Gly Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Val Tyr

1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20
<210> 165
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 165
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Phe Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 166
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 167
<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Gln Gln Tyr Glu Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 169

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

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 Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

100

105

110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser

1

5

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 172

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

Ala Arg Pro Leu Asn Ala Gly Glu Leu Asp Val

1

5

10

<210> 173

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Glu Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 174

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Gln Gln Leu Glu Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 177

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Val Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 179

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

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

1 5 10 15

Gly

<210> 180

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

Ala Arg Glu Gly Gly Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Val Tyr

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 181

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

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

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

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

<210> 182

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Thr

1 5

<210> 185

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

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 Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Met Ile Asn Pro Ser Trp Gly Ser Thr Ser 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 Glu Ala Ala Asp Gly Phe Val Gly Glu Arg Tyr Phe Asp Leu

100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 187

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

Met Ile Asn Pro Ser Trp Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 188

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Ala Arg Glu Ala Ala Asp Gly Phe Val Gly Glu Arg Tyr Phe Asp Leu

1 5 10 15

<210> 189

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 189

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Asp

85

90

95

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

100

105

110

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1

5

10

15

<210> 191

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1

5

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

Met Gln Asp Val Ala Leu Pro Ile Thr

1

5

<210> 193

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

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 Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

Thr Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Ser Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 196

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

Ala Arg Pro Leu Asn Ala Gly Glu Leu Asp Val

1 5 10

<210> 197

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gln Ser Tyr Pro Pro

	85	90	95
Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210>	198		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400>	198		
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala			
1	5	10	
<210>	199		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400>	199		
Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser			
1	5		
<210>	200		
<211>	10		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400>	200		
Gln Gln Ser Gln Ser Tyr Pro Pro Ile Thr			
1	5	10	
<210>	201		
<211>	118		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400>	201		

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 Pro Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Gly Tyr Val 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 Pro Leu Asn Ala Gly Glu Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 202

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

Phe Thr Phe Pro Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 203

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

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

1 5 10 15

Gly

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

Ala Arg Pro Leu Asn Ala Gly Glu Leu Asp Val

1 5 10

<210> 205

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Gln Ser Tyr Pro Pro

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 206

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 207

<211> 7

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 207

Glu Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 208

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

Gln Gln Ser Gln Ser Tyr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 209

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

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 Gly Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Arg Gly Ser Thr Val 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 Ala Gly Tyr Asp Asp Glu Asp Met Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

Tyr Thr Phe Gly Thr Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 211

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 211

Ile Ile Asn Pro Ser Arg Gly Ser Thr Val Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 212

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

Ala Arg Gly Ala Gly Tyr Asp Asp Glu Asp Met Asp Val

1 5 10

<210> 213

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 216

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

Gln Gln Ala His Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 217

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Glu Gly 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 Glu Gly Gly Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Val Tyr
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 219

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

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

1 5 10 15

Gly

<210> 220

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

Ala Arg Glu Gly Gly Pro Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Val Tyr

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 221

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asn Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

Arg Ala Ser Asn Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Glu Ala Ser Ser Thr Lys Ser

1 5

<210> 224

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Thr

1 5

<210> 225

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

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 Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Asn Thr Asp Gly Ser Glu Val Tyr Tyr Val 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 Val Gly Pro Gly Ile Ala Tyr Gln Gly His Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 226

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 227

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

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

1 5 10 15

Gly

<210> 228

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

Ala Arg Asp Val Gly Pro Gly Ile Ala Tyr Gln Gly His Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 229

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

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 Val Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

Arg Ala Ser Gln Val Ile Tyr Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 231

Ala Ala Ser Ser Leu Lys Ser

1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 232

Gln Gln Val Tyr Asp Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 233

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Thr

20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Gly Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Thr Ala His Asp Val His Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

Gly Ser Ile Ser Ser Thr Asp Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210

> 235

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

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

1 5 10 15

<210> 236

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Ala Arg Glu Thr Ala His Asp Val His Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 237

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Val Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

100 105

<210> 238

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

Arg Ala Ser His Ser Val Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 240

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Thr

1 5

<210> 241

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

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

1 5 10 15

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

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn 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 Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 243

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly

1 5 10

<210> 244

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 245

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

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 Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 246

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10

<210> 247

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 247

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 248

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 249

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 250

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 250

Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Ser

1 5

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp

1 5 10

<210> 252

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

Gly Asn Pro Trp Leu Ala Tyr

1 5

<210> 253

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

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

1 5 10

<210> 255

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

Gln Gln Thr Lys Glu Val Pro Trp Ser

1 5

<210> 257

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 257

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Val Val 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

Tyr Ile His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Gln 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 Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 258

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1

5

<210> 259

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

Tyr Pro Gly Asn Asp Asp

1

5

<210> 260

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

Glu Val Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Val

1

5

<210> 261

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Phe Ser

20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile 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 Ser Val Gln Pro Glu Asp Leu Ala Ile 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

Arg

<210> 262

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

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

1 5 10

<210> 263

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 264

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr

1 5

<210> 265

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

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 Asn Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 267

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

Tyr Pro Gly Asp Gly Ser

1 5

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Gly Tyr Glu Asp Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 269

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

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 Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile

35

40

45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 270

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1

5

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1

5

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 272

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 273

<211> 364

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala

1 5 10 15

Met Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr Val Gln

20 25 30

Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro Ile Pro

35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg Glu Gly

50 55 60

Ala Ile Ile Ser Arg Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu Asp Gln

65 70 75 80

Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asp Pro

85 90 95

Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg Arg Asp

100 105 110

Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ser

115 120 125

Tyr Lys Ser Pro Gln Leu Ser Val His Val Thr Asp Leu Thr His Arg

130 135 140

Pro Lys Ile Leu Ile Pro Gly Thr Leu Glu Pro Gly His Ser Lys Asn

145 150 155 160

Leu Thr Cys Ser Val Ser Trp Ala Cys Glu Gln Gly Thr Pro Pro Ile

165 170 175

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

180 185 190

His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His Gly Thr

195 200 205
 Asn Leu Thr Cys Gln Val Lys Phe Ala Gly Ala Gly Val Thr Thr Glu
 210 215 220

Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro Thr Thr
 225 230 235 240
 Gly Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Gly Lys Gln Glu Thr Arg Ala Gly
 245 250 255
 Val Val His Gly Ala Ile Gly Gly Ala Gly Val Thr Ala Leu Leu Ala
 260 265 270
 Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg Arg Lys
 275 280 285

Ala Ala Arg Thr Ala Val Gly Arg Asn Asp Thr His Pro Thr Thr Gly
 290 295 300
 Ser Ala Ser Pro Lys His Gln Lys Lys Ser Lys Leu His Gly Pro Thr
 305 310 315 320
 Glu Thr Ser Ser Cys Ser Gly Ala Ala Pro Thr Val Glu Met Asp Glu
 325 330 335
 Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro Ser Lys
 340 345 350

Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln
 355 360

<210> 274

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

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 Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 275

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

1

5

<210> 276

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr

1

5

<210> 277

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 277

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 278

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 279

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5

<210>

> 280

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 282

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

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 Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 283

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 284

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1 5

<210> 285

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 286

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr 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 Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 287

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala

1 5

<210> 288

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 289

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 290

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 291

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

1 5

<210> 292

<211> 6

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr

1 5

<210> 293

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 294

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 295

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5

<210> 296

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Thr

1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 298

<211> 1255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys

20 25 30

Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His

35 40 45

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr

50 55 60

Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val

65 70 75 80

Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu

85 90 95

Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr

100 105 110

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln

145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn

165 170 175

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

180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser

195 200 205

Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys

210 215 220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
 225 230 235 240
 Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
 245 250 255
 His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
 260 265 270
 Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
 275 280 285
 Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
 290 295 300
 Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
 305 310 315 320
 Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
 325 330 335
 Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
 340 345 350
 Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
 355 360 365
 Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
 370 375 380
 Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
 385 390 395 400
 Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
 405 410 415
 Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
 420 425 430
 Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
 435 440 445
 Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
 450 455 460
 Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val

465 470 475 480
 Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
 485 490 495
 Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His

 500 505 510
 Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
 515 520 525
 Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
 530 535 540
 Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
 545 550 555 560
 Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys

 565 570 575
 Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
 580 585 590
 Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
 595 600 605
 Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
 610 615 620
 Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys

 625 630 635 640
 Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
 645 650 655
 Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
 660 665 670
 Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
 675 680 685
 Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly

 690 695 700
 Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
 705 710 715 720

Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
725 730 735

Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
740 745 750

Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
755 760 765

Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
770 775 780

Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
785 790 795 800

Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
805 810 815

Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
820 825 830

Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
835 840 845

Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
850 855 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865 870 875 880

Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
885 890 895

Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
900 905 910

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
915 920 925

Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
930 935 940

Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945 950 955 960

Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe

965	970	975
Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu		
980	985	990
Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu		
995	1000	1005
Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr		
1010	1015	1020
Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly		
1025	1030	1035
Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg		
1040	1045	1050
Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu		
1055	1060	1065
Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser		
1070	1075	1080
Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu		
1085	1090	1095
Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser		
1100	1105	1110
Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val		
1115	1120	1125
Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro		
1130	1135	1140
Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro		
1145	1150	1155
Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu		
1160	1165	1170
Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly		
1175	1180	1185
Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala		
1190	1195	1200

Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
 1205 1210 1215
 Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
 1220 1225 1230
 Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
 1235 1240 1245
 Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
 1250 1255

<210> 299

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

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

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

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

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

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly

<210> 300

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

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

130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

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

 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr
 340 345 350

 Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly

<210> 301

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

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

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

 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly

<210> 302

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

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

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

115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

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

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

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

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 303

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100	105	110	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu			
115	120	125	
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser			
130	135	140	
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr			
145	150	155	160
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala			
165	170	175	
Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
180	185	190	
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu			
195	200	205	
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser			
210	215	220	
Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
225	230	235	240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
245	250	255	
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
260	265	270	
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
275	280	285	
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
290	295	300	
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
305	310	315	320
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
325	330	335	
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val			
340	345	350	

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 304

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

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 Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Arg 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	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser				
					100					105					110				
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu				
					115					120					125				
Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser				
					130					135					140				
Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr				
145					150					155					160				
Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Cys	Leu	Glu	Trp	Val	Ala				
					165					170					175				
Arg	Ile	Tyr	Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys				
					180					185					190				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu				
					195					200					205				
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser				
210					215					220									
Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
225					230					235					240				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro				
					245					250					255				
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe				
					260					265					270				
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val				
					275					280					285				
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe				
290					295					300									
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro				
305					310					315					320				

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

340 345 350

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

355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg

370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly

385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

405 410 415

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

420 425 430

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

465 470 475

<210> 305

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

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 Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

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

35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro		
85	90	95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser		
100	105	110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu		
115	120	125
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser		
130	135	140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr		
145	150	155
Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala		
165	170	175
Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
180	185	190
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu		
195	200	205
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser		
210	215	220
Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
225	230	235
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		
245	250	255
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe		
260	265	270
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
275	280	285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 305 310 315 320
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 355 360 365
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 370 375 380
 Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 385 390 395 400
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 420 425 430
 Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 435 440 445
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 450 455 460
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 465 470 475

<210> 306

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

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 Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 130 135 140
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
 145 150 155 160
 Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala
 165 170 175

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

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

260 265 270
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
275 280 285
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
290 295 300

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

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg
370 375 380
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
385 390 395 400
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
405 410 415
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser
420 425 430

Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
435 440 445
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
450 455 460
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 307

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro

1 5

<210> 309

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 310

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 310

Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 311

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 312

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 313

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 314

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

Gly Ala Pro Asn Tyr Gly Asp Thr Thr His Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 315

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 316

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 317

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 318

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 319

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 320

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 321

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 321

Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 322

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 322

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

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

 115 120

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 323

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 324

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 324

Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 325

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 325

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 326

Ala Arg Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 327

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 327

Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 328

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 328

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 329

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 329

Ala Arg Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 330

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 330

Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 331

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 332

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

Ala Arg Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 333

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 334

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 335

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

Ala Arg Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 336

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 336

Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 337

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> VARIANT

<222> (102)..(102)

<223> X is Met, Leu, Ile, Val, Gln, or Phe

<400> 337

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr 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 Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 338

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> VARIANT

$$\langle 222 \rangle \quad (6) \dots (6)$$

<223> X is Met, Leu, Ile, Val, Gln, or Phe

<400> 338

Ala Arg Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210

339

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> VARIANT

 $\langle 222 \rangle \quad (4) \dots (4)$

<223> X is Met, Leu, Ile, Val, Gln, or Phe

<400> 339

Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 340

Ile Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu

1 5

<210> 341

<211> 9

<

212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 341

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu

1 5

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 342

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 343

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Cys Ala Ser Ser Phe Asn Met Ala Thr Gly Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 344

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val

1 5 10

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val

1 5

<210> 346

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu

1 5 10

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Gln Leu Leu Ala Leu Leu Pro Ser Leu

1 5

<210> 348

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys

1 5

<210> 349

<211> 200

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 349

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Leu Gln Phe Gly Ala Gly Thr Gln Val Val Val Thr Pro Asp Ile

100 105 110

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

115 120 125

Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val

130 135 140

Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu

145 150 155 160

Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser

165 170 175

Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile

180 185 190

Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser

195 200

<210> 350

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 350

Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly

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

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

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

 Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His
 195 200 205
 Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
 210 215 220
 Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
 225 230 235 240
 Trp Gly Arg Ala Asp
 245
 <210> 351

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser

35 40 45

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

50 55 60

Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Leu Gln Phe Gly Ala Gly Thr Gln Val Val Val Thr Pro Asp Ile

100 105 110

Gln Asn Pro

115

<210> 352

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly

1 5 10 15

Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met

20 25 30

Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr

35 40 45

Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr

50 55 60

Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser

65 70 75 80

Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Arg Pro Gly

85 90 95

Leu Ala Gly Gly Arg Pro Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe

115 120

<210> 353

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

Cys Ala Val Thr Thr Asp Ser Trp Gly Lys Leu Gln Phe

1 5 10

<210> 354

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

Cys Ala Ser Arg Pro Gly Leu Ala Gly Gly Arg Pro Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 355

<211> 199

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr

35 40 45

Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp

50 55 60

Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro Asp Ile Gln

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser

130 135 140

Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp

145 150 155 160

Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn

165 170 175

Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro

180 185 190

Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser

195

<210> 356

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln
1 5 10 15

Gln Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asp Tyr Leu Phe
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe
35 40 45

Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro
65 70 75 80

Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Trp
85 90 95

Glu Lys Leu Ala Lys Asn Ile Gln Tyr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
100 105 110

Ser Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
115 120 125

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
130 135 140

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
145 150 155 160

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
165 170 175

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser
180 185 190

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His
195 200 205

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
210 215 220

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
225 230 235 240

Trp Gly Arg Ala Asp

245

<210> 357

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

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

1 5 10 15
Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met

20 25 30
Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr

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

50 55 60
Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser

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

85 90 95
Leu Ile Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val Arg Pro Asp Ile Gln

100 105 110
Asn Pro

<210> 358

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr Glu Met Gly Gln

1 5 10 15

Gln Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asp Tyr Leu Phe

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro Glu Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro

65 70 75 80

Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Trp

85 90 95

Glu Lys Leu Ala Lys Asn Ile Gln Tyr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Ser Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe

115 120

<210> 359

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

Cys Ala Met Arg Gly Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 360

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 360

Cys Ala Ser Ser Leu Trp Glu Lys Leu Ala Lys Asn Ile Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 361

<211> 200

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

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

1 5 10 15

Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser Val Asn Asn Leu Trp

20 25 30

Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile Asn Leu Phe Tyr Ile

35 40 45

Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser Ala Thr Thr Val Ala

50 55 60

Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser Ser Gln Thr Thr Asp

65 70 75 80

Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val Asp Ser Ala Thr Ala Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val

130 135 140

Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu

145 150 155 160

Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser

165 170 175

Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile

180 185 190

Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser

195 200

<210> 362

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 362

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

1 5 10 15

Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Ser

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser

35 40 45

Ile His Pro Glu Tyr Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn

50 55 60

Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser Ala

65 70 75 80

Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Gln Gly

85 90 95

Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp

100 105 110

Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu

115 120 125

Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr

130 135 140

Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys

145 150 155 160

Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

195 200 205

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

210 215 220

Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp

225 230 235 240

<210> 363

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

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

1 5 10 15

Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser Val Asn Asn Leu Trp

20 25 30

Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile Asn Leu Phe Tyr Ile

35 40 45

Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser Ala Thr Thr Val Ala

50 55 60

Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser Ser Gln Thr Thr Asp

65 70 75 80

Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val Asp Ser Ala Thr Ala Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Gln Asn Pro

115

<210> 364

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

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

1 5 10 15

Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Ser
20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser
35 40 45

Ile His Pro Glu Tyr Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn
50 55 60

Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser Ala
65 70 75 80

Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Gln Gly
85 90 95

Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp
100 105 110

Leu Asn Lys Val Phe
115

<210> 365

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

Cys Ala Val Asp Ser Ala Thr Ala Leu Pro Tyr Gly Tyr Ile Phe

1 5 10 15

<210> 366

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

Cys Ala Ser Ser Tyr Gln Gly Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 367

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

Cys Ala Met Ser Leu Tyr Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 368

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

Cys Ala Ser Ser Leu Glu Ile Phe Gly Gly Ile Ala Asp Thr Asp Thr

1 5 10 15

Gln Tyr Phe

<210> 369

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

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

1 5 10 15

<210> 370

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

Cys Ala Ser Ser Trp Trp Asp Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10

<210> 371

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 371

Cys Ala Val Ser Glu Gly Gly Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1 5 10

<210> 372

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

Cys Ala Trp Gly Thr Leu Ala Thr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 373

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

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

1 5 10 15

Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala Ile Tyr Asn

20 25 30

Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr Ser Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
145 150 155 160
Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
165 170 175
Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
180 185 190

Asn Ser Ile Ile Pro
195

<210> 374

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 374

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

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

85 90 95
Ala Thr Gly Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu
100 105 110
Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser

115 120 125
Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
130 135 140
Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
145 150 155 160
Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
165 170 175
Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg

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

<210> 375

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 375

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

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

 Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro
 115
 <210> 376
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 376

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

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

 100 105 110

Asp Leu Lys Asn Val Phe

115

<210> 377

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

Cys Ala Val Arg Pro Gly Gly Ala Gly Pro Phe Phe

1 5 10

<210> 378

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 378

Cys Ala Ser Ser Phe Asn Met Ala Thr Gly Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 379

<211> 199

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr

35 40 45

Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp

50 55 60

Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser

65 70 75 80

Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Glu Thr Gly Gly Phe Lys

85 90 95

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

Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn
165 170 175

Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro
180 185 190

Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
195

<210> 380

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>	380

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

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

Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Val

85 90 95

Gly Thr Ala Gly Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg Leu Thr

100 105 110

Val Thr Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe

115 120 125

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val

130 135 140

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp

145 150 155 160

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro

165 170 175

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser

180 185 190

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe

195 200 205

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

210 215 220

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp

225 230 235 240

Gly Arg Ala Asp

<210> 381

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400

> 381

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

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

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

<210> 382

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

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

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

85 90 95
Gly Thr Ala Gly Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg Leu Thr
100 105 110

Val Thr Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe
115 120

<210> 383

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

Cys Ala Met Ser Glu Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe

1 5 10

<210> 384

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

Cys Ala Ser Ser Leu Val Gly Thr Ala Gly Ser Pro Leu His Phe

1 5 10 15

<210> 385

<211> 200

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu

35 40 45
 Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Glu Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr
 50 55 60
 Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser
 65 70 75 80
 Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg Glu
 85 90 95
 Gly Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Ala
 100 105 110
 Val His Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser
 115 120 125
 Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val
 130 135 140
 Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
 145 150 155 160
 Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
 165 170 175
 Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
 180 185 190
 Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 195 200
 <210> 386
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 386
 Ser Gln Thr Ile His Gln Trp Pro Ala Thr Leu Val Gln Pro Val Gly
 1 5 10 15
 Ser Pro Leu Ser Leu Glu Cys Thr Val Glu Gly Thr Ser Asn Pro Asn
 20 25 30

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

<210> 387

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

Cys Ala Met Thr Ser Gly Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 388

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

Cys Ala Thr Ser Arg Gly Gln Gly Gly Gln Pro Gln His Phe

1 5 10

<210> 389

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

Cys Ala Glu Thr Val Thr Asp Ser Trp Gly Lys Leu Gln Phe

1 5 10

<210> 390

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

Cys Ala Thr Ser Arg Gly Asp Ser Thr Ala Glu Pro Gln His Phe

1 5 10 15

<210> 391

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

Cys Ala Met Arg Glu Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 392

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

Cys Ala Gly Gln Asp Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 393

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Gly Ser His Val Ser Val Ser Glu Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln Leu Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr Lys Pro Ser

65 70 75 80

Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val Ser Gly Gln

85 90 95

Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val

100 105 110

Ile Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp

115 120 125
 Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
 130 135 140

 Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
 145 150 155 160
 Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
 165 170 175
 Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
 180 185 190
 Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 195 200
 <210> 394
 <
 211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 394
 Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe Leu Ile Gln
 35 40 45

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

Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
115 120 125
Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
130 135 140
Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
145 150 155 160
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
165 170 175

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

Arg Ala Asp

<210> 395

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

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

Ala Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr Lys Pro Ser
65 70 75 80

Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val Ser Gly Gln
85 90 95

Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val

100 105 110

Ile Pro Tyr Ile Gln Asn Pro

115

<210> 396

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe Leu Ile Gln

35 40 45

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu Glu Arg Phe

50 55 60

Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn Leu Ser Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Arg Gly Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val

100 105 110

Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe

115 120

<210> 397

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

Cys Ala Val Ser Gly Gln Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe

1 5 10

<210> 398

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

Cys Ala Ser Ala Arg Trp Asp Arg Gly Gly Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 399

<211> 203

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln Glu Gly

1 5 10 15

Glu Asp Val Ser Met Asn Cys Thr Ser Ser Ser Ile Phe Asn Thr Trp

20 25 30

Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu Ile Ala

35 40 45

Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr Ala Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Ile Pro Arg Asp Asn

85 90 95

Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Ser Val Leu
100 105 110
Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
115 120 125
Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
130 135 140
Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys

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

<210> 400

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 400

Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
20 25 30
Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
35 40 45
Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser
65 70 75 80
Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Leu Ala Gly Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
100 105 110

Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
115 120 125

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
130 135 140

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
145 150 155 160

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
165 170 175

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
180 185 190

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
195 200 205

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
210 215 220

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
225 230 235 240

Gly Arg Ala Asp

<210> 401

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 401

Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln Glu Gly
1 5 10 15

Glu Asp Val Ser Met Asn Cys Thr Ser Ser Ser Ile Phe Asn Thr Trp
20 25 30

Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu Ile Ala
35 40 45

Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr Ala Gln

50

55

60

Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala Ser Ile

65

70

75

80

Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Ile Pro Arg Asp Asn

85

90

95

Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Ser Val Leu

100

105

110

Pro Tyr Ile Gln Asn Pro

115

<210> 402

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 402

Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly

1

5

10

15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20

25

30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35

40

45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50

55

60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65

70

75

80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Thr Pro Trp

85

90

95

Leu Ala Gly Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr

100

105

110

Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe

115 120

<210> 403

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 403

Cys Ala Gly Ile Pro Arg Asp Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe

1 5 10 15

<210> 404

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 404

Cys Ala Ser Thr Pro Trp Leu Ala Gly Gly Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 405

<211> 201

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 405

Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Lys Asp Asn Ala Gly

85 90 95

Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Met Val Lys Pro His

100 105 110

Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser

115 120 125

Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn

130 135 140

Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val

145 150 155 160

Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp

165 170 175

Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile

180 185 190

Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser

195 200

<210> 406

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 406

Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe Leu Ile Gln

35 40 45

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu Glu Arg Phe

50 55 60

Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn Leu Ser Ser

65 70 75 80

Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Asp Gly

85 90 95

Gly Gly Val Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val

100 105 110

Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu

115 120 125

Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

130 135 140

Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu

165 170 175

Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

180 185 190

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

195 200 205

Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln

210 215 220

Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly

225 230 235 240

Arg Ala Asp

<210> 407

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 407

Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser
 20 25 30
 Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met
 35 40 45
 Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
 50 55 60
 Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80
 Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Lys Asp Asn Ala Gly
 85 90 95
 Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Met Val Lys Pro His
 100 105 110
 Ile Gln Asn Pro

115

<210> 408

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400

> 408

Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe Leu Ile Gln
 35 40 45
 Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu Glu Arg Phe
 50 55 60

Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn Leu Ser Ser
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Asp Gly
 85 90 95

Gly Gly Val Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
 100 105 110

Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe
 115 120

<210> 409

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 409

Cys Ala Val Lys Asp Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 410

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 410

Cys Ala Ser Ser Asp Gly Gly Gly Val Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 411

<211> 203

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 411

Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val Pro Glu Gly Glu

1 5 10 15

Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala Ile Tyr Asn Leu

20 25 30

Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr Ser Leu Leu Leu

35 40 45

Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg Leu Asn Ala Ser

50 55 60

Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile Ala Ala Ser Gln

65 70 75 80

Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly

85 90 95

Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val His

100 105 110

Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser

115 120 125

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

130 135 140

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys

145 150 155 160

Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val

165 170 175

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn

180 185 190

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser

195 200

<210> 412

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 412

Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser

1 5 10 15

Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp

20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val

35 40 45
 Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val
 50 55 60
 Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser Ala Ala
 65 70 75 80
 Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn
 85 90 95

 Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
 100 105 110
 Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
 115 120 125
 Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
 130 135 140
 Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
 145 150 155 160

 Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
 165 170 175
 Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg
 180 185 190
 Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
 195 200 205
 Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
 210 215 220

 Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
 225 230 235 240
 Asp

<210> 413

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 413

Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val Pro Glu Gly Glu
1 5 10 15

Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala Ile Tyr Asn Leu
20 25 30

Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr Ser Leu Leu Leu
35 40 45

Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg Leu Asn Ala Ser
50 55 60

Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile Ala Ala Ser Gln
65 70 75 80

Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly
85 90 95

Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val His
100 105 110

Pro Tyr Ile Gln Asn Pro
115

<210> 414

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 414

Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser
1 5 10 15

Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val
35 40 45

Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val
50 55 60

Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser Ala Ala

65 70 75 80
Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn

85 90 95

Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu

100 105 110

Asp Leu Lys Asn Val Phe

115

<210> 415

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 415

Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe

1 5 10 15

<210> 416

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 416

Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10

<210> 417

<211> 206

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 417

Lys Gln Gln Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val Pro Glu Gly

1 5 10 15

Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala Ile Tyr Asn

20 25 30
 Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Gly Lys Leu Thr Ser Leu Leu
 35 40 45
 Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg Leu Asn Ala
 50 55 60
 Ser Leu Asp Lys Ser Ala Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ile Ala Ala Ser
 65 70 75 80

Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser
 85 90 95
 Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val
 100 105 110
 His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
 115 120 125
 Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
 130 135 140

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
 145 150 155 160
 Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
 165 170 175
 Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
 180 185 190
 Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 195 200 205

<210> 418

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 418

Lys Gln Gln Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val Pro Glu Gly
 1 5 10 15
 Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala Ile Tyr Asn

20 25 30
Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Gly Lys Leu Thr Ser Leu Leu
35 40 45

Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg Leu Asn Ala
50 55 60
Ser Leu Asp Lys Ser Ala Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ile Ala Ala Ser
65 70 75 80
Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser
85 90 95
Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val
100 105 110

His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro
115

<210> 419

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 419

Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val Pro Glu Gly
1 5 10 15
Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
20 25 30
Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr Ser Leu Leu

35 40 45
Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg Leu Asn Ala
50 55 60
Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ile Ala Ala Ser
65 70 75 80
Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Pro Leu Leu
85 90 95

Asp Gly Thr Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val

100 105 110

His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp

115 120 125

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

130 135 140

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp

145 150 155 160

Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala

165 170 175

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn

180 185 190

Asn Ser

<210> 420

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 420

Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser

1 5 10 15

Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp

20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val

35 40 45

Gly Ala Gly Thr Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val

50 55 60

Ser Arg Ser Thr Ile Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser Ala Ala

65 70 75 80

Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Gly Asn

85 90 95
 Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
 100 105 110
 Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
 115 120 125
 Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
 130 135 140
 Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly

145 150 155 160
 Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
 165 170 175
 Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg
 180 185 190
 Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
 195 200 205
 Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg

210 215 220
 Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
 225 230 235 240

Asp

<210> 421

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 421

Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val Pro Glu Gly
 1 5 10 15
 Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala Ile Tyr Asn

20 25 30
 Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr Ser Leu Leu

35 40 45
 Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg Leu Asn Ala
 50 55 60
 Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ile Ala Ala Ser
 65 70 75 80
 Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Pro Leu Leu

85 90 95
 Asp Gly Thr Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile Val
 100 105 110
 His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro
 115

<210> 422

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 422

Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser
 1 5 10 15

Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp
 20 25 30

Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val
 35 40 45

Gly Ala Gly Thr Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val
 50 55 60

Ser Arg Ser Thr Ile Glu Asp Phe Pro Leu Arg Leu Leu Ser Ala Ala
 65 70 75 80

Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Gly Asn
 85 90 95

Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
 100 105 110

Asp Leu Lys Asn Val Phe

115

<210> 423

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 423

Cys Ala Val Arg Pro Leu Leu Asp Gly Thr Tyr Ile Pro Thr Phe

1 5 10 15

<210> 424

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 424

Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10

<210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Leu Gly Tyr Gly Phe Val Asn Tyr Ile

1 5

<210> 426

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 426

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala

1 5 10

<210> 427

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 427

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 428

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 428

Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile

1 5 10 15

Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr

35 40 45

Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp

50 55 60

Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser

65 70 75 80

Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Leu Tyr Tyr Gly Gly Ser

85 90 95

Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro

100 105 110

Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser

115 120 125

Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser

130 135 140

Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg
 145 150 155 160
 Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser
 165 170 175
 Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp

180 185 190

Thr Phe Phe Pro Ser

195

<210> 429

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 429

Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile Glu Lys Arg Gln

1 5 10 15

Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His Ala Thr Leu Tyr

20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu Leu Ile Gln Phe

35 40 45

Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro Lys Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro

65 70 75 80

Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Glu

85 90 95

Ile Phe Gly Gly Ile Ala Asp Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly

100 105 110

Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

115 120 125

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

130 135 140

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
145 150 155 160

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
165 170 175

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
180 185 190

Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro
195 200 205

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
210 215 220

Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
225 230 235 240

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245

<210> 430

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 430

Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile
1 5 10 15

Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr
35 40 45

Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp
50 55 60

Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser
65 70 75 80

Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Leu Tyr Tyr Gly Gly Ser

85 90 95
 Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro
 100 105 110
 <210> 431
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 431

Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile Glu Lys Arg Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His Ala Thr Leu Tyr

20 25 30
 Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu Leu Ile Gln Phe
 35 40 45
 Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro Lys Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu Lys Ile Gln Pro
 65 70 75 80
 Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Glu

85 90 95
 Ile Phe Gly Gly Ile Ala Asp Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 100 105 110
 Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe
 115 120 125
 <210> 432
 <211> 196
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 432

Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile

1 5 10 15
 Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe
 20 25 30
 Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn
 50 55 60
 Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser

 65 70 75 80
 Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Asn Asp Gln Gly Gly Gly Ala
 85 90 95
 Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asp
 100 105 110
 Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
 115 120 125
 Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys

 130 135 140
 Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser
 145 150 155 160
 Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
 165 170 175
 Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
 180 185 190
 Phe Phe Pro Ser
 195
 <210> 433

 <211> 242
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
 <400> 433
 Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu Lys Thr Gly

1 5 10 15
 Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr
 35 40 45

 Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro Asp Gly Tyr
 50 55 60
 Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Trp Trp
 85 90 95
 Asp Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu
 100 105 110

 Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 115 120 125
 Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 130 135 140
 Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 145 150 155 160
 Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 165 170 175

 Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu
 180 185 190
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 195 200 205
 Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 210 215 220
 Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 225 230 235 240

 Ala Asp

<210> 434

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 434

Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile

1 5 10 15

Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile

35 40 45

Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn

50 55 60

Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser

65 70 75 80

Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Asn Asp Gln Gly Gly Gly Ala

85 90 95

Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro

100 105 110

<210> 435

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 435

Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu Lys Thr Gly

1 5 10 15

Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr

35 40 45

Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro Asp Gly Tyr
50 55 60
Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly Leu Glu Ser
65 70 75 80
Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Trp Trp
85 90 95
Asp Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe
115

<210> 436

<211> 197

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 436

Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Gly Ser His Val Ser Val Ser Glu Gly
1 5 10 15
Ala Leu Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val Pro Pro Tyr
20 25 30
Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gln Gly Leu Gln Leu Leu Lys

35 40 45
Tyr Thr Ser Ala Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn Gly Phe Glu Ala
50 55 60
Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr Lys Pro Ser Ala
65 70 75 80
His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val Ser Glu Gly Gly
85 90 95
Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg Ala
100 105 110
Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser
115 120 125

Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser
130 135 140

Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg
145 150 155 160

Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser

165 170 175

Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp
180 185 190

Thr Phe Phe Pro Ser

195

<210> 437

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 437

Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser
65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Trp Gly Thr Leu
85 90 95

Ala Thr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu
100 105 110

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
115 120 125

Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
130 135 140

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
145 150 155 160

Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
165 170 175

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg
180 185 190

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
195 200 205

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
210 215 220

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
225 230 235 240

Asp

<210> 438

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 438

Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Gly Ser His Val Ser Val Ser Glu Gly
1 5 10 15

Ala Leu Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val Pro Pro Tyr
20 25 30

Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gln Gly Leu Gln Leu Leu Lys
35 40 45

Tyr Thr Ser Ala Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn Gly Phe Glu Ala
50 55 60

Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr Lys Pro Ser Ala

65 70 75 80

His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val Ser Glu Gly Gly

85 90 95

Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg Ala

100 105 110

<210> 439

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 439

Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Trp Gly Thr Leu

85 90 95

Ala Thr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu

100 105 110

Asp Leu Lys Asn Val Phe

115

<210> 440

<211> 101

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 440

Trp Gly Lys Leu Gln Phe Gly Ala Gly Thr Gln Val Val Val Thr Pro

1 5 10 15
Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser
20 25 30
Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser
35 40 45
Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg
50 55 60
Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser

65 70 75 80
Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp
85 90 95
Thr Phe Phe Pro Ser
100

<210> 441

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 441

Ser Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val

1 5 10 15

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
20 25 30
Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
35 40 45
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
50 55 60
Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser
65 70 75 80

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asp Pro Arg Asn His
85 90 95
Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
100 105 110
Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
115 120 125
Trp Gly Arg Ala Asp
130

<210> 442

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 442

Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly
1 5 10 15
Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr
20 25 30
Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile
35 40 45
Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val
50 55 60
Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr
65 70 75 80
Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Asn Cys Ala Glu
85 90 95
Thr Val Thr Asp Ser Trp Gly Lys Leu Gln Phe Gly Ala Gly Thr Gln
100 105 110
Val Val Val Thr Pro
115

<210

> 443

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 443

Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr Gln Phe Gly

1 5 10 15

Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His Asn Val Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu Leu Phe His

35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro Asp Asn Phe

50 55 60

Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp Ile Arg Ser

65 70 75 80

Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr Ser Arg Gly

85 90 95

Asp Ser Thr Ala Glu Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser

100 105 110

Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe

115 120

<210> 444

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 444

Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys

1 5 10 15

Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Gln Ser Tyr

20 25 30

Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu

35 40 45

Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Glu Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr
50 55 60

Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser
65 70 75 80

Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg Glu
85 90 95

Gly Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Ala

100 105 110

Val His Pro

115

<210> 445

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 445

Ser Gln Thr Ile His Gln Trp Pro Ala Thr Leu Val Gln Pro Val Gly
1 5 10 15

Ser Pro Leu Ser Leu Glu Cys Thr Val Glu Gly Thr Ser Asn Pro Asn
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ala Ala Gly Arg Gly Leu Gln Leu Leu Phe
35 40 45

Tyr Ser Val Gly Ile Gly Gln Ile Ser Ser Glu Val Pro Gln Asn Leu
50 55 60

Ser Ala Ser Arg Pro Gln Asp Arg Gln Phe Ile Leu Ser Ser Lys Lys
65 70 75 80

Leu Leu Leu Ser Asp Ser Gly Phe Tyr Leu Cys Ala Gly Gln Asp Leu
85 90 95

Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu
100 105 110

Asp Leu Asn Lys Val Phe

115