



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월05일

(11) 등록번호 10-2429747

(24) 등록일자 2022년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/2878 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2020-7013756

(22) 출원일자(국제) 2018년10월12일

심사청구일자 2021년10월08일

(85) 번역문제출일자 2020년05월13일

(65) 공개번호 10-2020-0066351

(43) 공개일자 2020년06월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/055682

(87) 국제공개번호 WO 2019/075378

국제공개일자 2019년04월18일

(30) 우선권주장

62/572,375 2017년10월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02017025038 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

하푼 테라퓨틱스, 인크.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 300

(72) 발명자

베세 홀거

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 300

레몬 브라이언 디

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 300

오스틴 리차드 제이

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 300

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 18 항

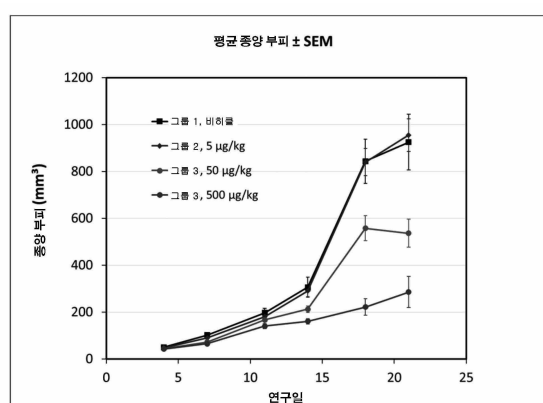
심사관 : 김종호

(54) 발명의 명칭 B 세포 성숙화 항원 결합 단백질

## (57) 요약

본원에는 결합 친화도가 개선되고 B 세포 성숙화 항원(BCMA)을 발현하는 암 세포의 사멸을 매개하는 능력이 개선된 B 세포 성숙화 항원 결합 단백질이 개시된다. 본원에 개시된 결합 단백질을 포함하는 약학 조성물 및 이러한 제제를 사용하여 암 또는 그의 전이를 치료하는 방법이 추가로 제공된다.

대표도 - 도29



(52) CPC특허분류

**C07K 16/18** (2013.01)

**C07K 16/2809** (2013.01)

**A61K 2039/505** (2013.01)

**C07K 2317/22** (2013.01)

**C07K 2317/31** (2013.01)

**C07K 2317/33** (2013.01)

**C07K 2317/569** (2013.01)

**C07K 2317/73** (2013.01)

**C07K 2317/92** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

상보성 결정 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 단일 도메인 B 세포 성숙화 항원(BCMA) 결합 단백질로서,

(a) CDR1은 서열번호 5, 15, 18, 19, 22, 29, 34, 43, 46, 76, 및 95로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;

(b) CDR2는 서열번호 118, 121, 122, 125, 126, 129, 133, 137, 147, 156, 164, 173, 174, 190, 및 203으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;

(c) CDR3는 서열번호 304에 제시된 아미노산 서열을 포함하고;

여기서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 472에 제시된 서열과 80% 내지 99% 동일한 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 단백질이 하기 식을 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질:

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

상기 식에서, r1은 CDR1이고; r2는 CDR2이고; r3은 CDR3이며; f<sub>1</sub>, f<sub>2</sub>, f<sub>3</sub> 및 f<sub>4</sub>는 프레임워크 잔기이다.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 서열번호 374, 383, 402, 403, 406, 411, 412, 또는 416에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, f1이 서열번호 461 또는 462를 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, f2가 서열번호 463을 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, f3가 서열번호 464 또는 465를 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 7

제2항에 있어서, f4가 서열번호 466 또는 467을 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 단백질은 대상체에게 투여될 때, 적어도 12시간, 적어도 20시간, 적어도 25시간, 적어도 30시간, 적어도 35시간, 적어도 40시간, 적어도 45시간, 적어도 50시간, 또는 적어도 100시간의 제거 반감기를 갖는 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 인간화 또는 친화도 성숙인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, Fc 도메인을 추가로 포함하는 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 항암제를 추가로 포함하는 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 항암제가 단일 도메인 BCMA 결합 단백질에 접합되는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 13

다중특이적 결합 단백질로서, 제1항에 따른 단일 도메인 BCMA 결합 단백질을 포함하는 다중특이적 결합 단백질.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 374, 383, 402, 403, 406, 411, 412, 및 416으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 374, 383, 402, 403, 406, 411, 412, 및 416으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 468에 제시된 서열을 포함하는 인간 BCMA 단백질 내의 에피토프를 인식하는 것인 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 17

단일 도메인 B 세포 성숙화 항원(BCMA) 결합 단백질로서, 상보성 결정 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하고; CDR1은 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하고, CDR2는 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하고, CDR3는 서열번호 304의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 BCMA 결합 단백질은 서열번호 472에 제시된 아미노산 서열과 80% 내지 99% 동일한 것인, 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 18

단일 도메인 B 세포 성숙화 항원(BCMA) 결합 단백질로서,

( i ) 서열번호 76의 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 190의 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 304의 서열을 포함하는 CDR3;

( ii ) 서열번호 114의 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 163의 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 304의 서열을 포함하는 CDR3;

( iii ) 서열번호 115의 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 163의 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 304의 서열을 포함하는 CDR3;

( iv ) 서열번호 116의 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 174의 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 304의 서열을 포함하는 CDR3; 또는

( v ) 서열번호 117의 서열을 포함하는 CDR1, 서열번호 174의 서열을 포함하는 CDR2, 및 서열번호 304의 서열을 포함하는 CDR3

을 포함하는 단일 도메인 BCMA 결합 단백질.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

## 발명의 설명

## 배경 기술

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 10월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 62/572,375의 이익을 주장하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2018년 10월 1일에 작성된 상기 ASCII 사본은 47517-722\_601\_SL.txt로 명명되며, 크기는 232,688 바이트이다.

[0005]

발명의 배경

[0006]

암은 관상 질환에 이어 인간 사망의 두 번째 주요 원인이다. 전 세계적으로 매년 수백만명의 사람들이 암으로 사망한다. 미국에서만 암으로 매년 50만명 이상이 사망하고 매년 140만건의 새로운 사례가 진단된다. 심장 질환으로 인한 사망이 크게 감소한 반면, 암으로 인한 사망은 일반적으로 증가하고 있다. 다음 세기 초반에 암은 주요 사망 원인이 될 것으로 예상된다.

[0007]

또한, 처음에 원발성 암에서 생존한 암 환자의 경우에도, 일반적인 경험은 그들의 삶이 극적으로 변화되는 것을 보여 주었다. 많은 암 환자는 재발 또는 치료 실패 가능성에 대한 인식으로 인해 강한 불안을 경험한다. 많은 암 환자는 치료 후 상당한 신체적 쇠약을 경험한다.

[0008]

일반적으로 말해서, 치명적인 암의 관리에서 근본적인 문제는 효과적이고 무독성인 전신 요법의 결여이다. 암은 제어되지 않는 세포 성장을 유발하는 유전자 돌연변이로 특징지어지는 복잡한 질환이다. 암성 세포는 모든 유기

체에 존재하며 정상적인 환경에서는 다양한 생리적 요인에 의해 과도한 성장이 엄격하게 조절된다.

## 발명의 내용

- [0009] 본 개시는 B 세포 성숙화 항원(BCMA)의 발현과 관련된 적응증을 진단하고 치료하는 데 사용될 수 있는 단일 도메인 BCMA 결합 단백질을 제공한다.
- [0010] 본원에는, 상보성 결합 영역 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 단일 도메인 B 세포 성숙화 항원(BCMA) 결합 단백질이 제공되며, 여기서 (a) CDR1의 아미노산 서열은  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8G$ (서열번호 1)에 제시된 바와 같고, 여기서  $X_1$ 은 T 또는 S이고;  $X_2$ 는 N, D, 또는 S이고;  $X_3$ 은 I, D, Q, H, V, 또는 E이고;  $X_4$ 는 F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R, 또는 G이고;  $X_5$ 는 S, M, R, 또는 N이고;  $X_6$ 은 I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, 또는 G이고;  $X_7$ 은 S, T, Y, R, 또는 N이고;  $X_8$ 은 M, G, 또는 Y이고; (b) CDR2의 아미노산 서열은  $AIX_9GX_{10}X_{11}TX_{12}YADSVK$ (서열번호 2)에 제시된 바와 같고, 여기서  $X_9$ 는 H, N, 또는 S이고;  $X_{10}$ 은 F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, 또는 V이고;  $X_{11}$ 은 S, Q, E, T, K, 또는 D이고;  $X_{12}$ 는 L, V, I, F, Y, 또는 W이고; (c) CDR3의 아미노산 서열은  $VPWGX_{13}YHPX_{14}X_{15}VX_{16}$ (서열번호 3)에 제시된 바와 같고, 여기서  $X_{13}$ 은 D, I, T, K, R, A, E, S, 또는 Y이고;  $X_{14}$ 는 R, G, L, K, T, Q, S, 또는 N이고;  $X_{15}$ 는 N, K, E, V, R, M, 또는 D이고;  $X_{16}$ 은 Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, 또는 N이다.
- [0011] 한 실시양태에서, CDR1은 서열번호 473의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR2는 서열번호 474의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR3은 서열번호 475의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR1 및 CDR2는 각각 서열번호 473 및 474의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR1 및 CDR3은 각각 서열번호 473 및 475의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR2 및 CDR3은 각각 서열번호 474 및 475의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열번호 473, 474 및 475의 아미노산 서열을 포함하지 않는다.
- [0012] 본원에는, 하기 식을 포함하는 단일 도메인 BCMA 결합 단백질이 제공되며:  $f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$ , 상기 식에서,  $r1$ 은 서열번호 1이고;  $r2$ 는 서열번호 2이고;  $r3$ 은 서열번호 3이며; 상기 식에서,  $f1$ ,  $f2$ ,  $f3$  및  $f4$ 는 상기 단백질이 서열번호 346 또는 472에 제시된 아미노산 서열과 약 80% 내지 약 99% 동일하도록 선택된 프레임워크 잔기이다. 본원에는, 하기 식을 포함하는 단일 도메인 BCMA 결합 단백질이 제공되며:  $f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4$ , 상기 식에서,  $r1$ 은 서열번호 1이고;  $r2$ 는 서열번호 2이고;  $r3$ 은 서열번호 3이며; 상기 식에서,  $f1$ ,  $f2$ ,  $f3$  및  $f4$ 는 상기 단백질이 서열번호 346 또는 472에 제시된 아미노산 서열과 약 80% 내지 약 90% 동일하도록 선택된 프레임워크 잔기이다. 한 실시양태에서, 단일 도메인 BCMA 결합 단백질의 아미노산 서열은 서열번호 472를 포함하지 않는다.
- [0013] 일부 비제한적 예에서,  $r1$ 은 서열번호 4-117 중 어느 하나로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0014] 일부 비제한적 예에서,  $r2$ 는 서열번호 118-231 중 어느 하나로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0015] 일부 비제한적 예에서,  $r3$ 은 서열번호 232-345 중 어느 하나로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0016] 다른 비제한적 예에서, 단백질은 서열번호 346-460 중 어느 하나로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0017] 단일 도메인 BCMA 결합 단백질에서,  $f1$ 은 서열번호 461 또는 462를 포함할 수 있다.
- [0018] 단일 도메인 BCMA 결합 단백질에서,  $f2$ 는 서열번호 463을 포함할 수 있다.
- [0019] 단일 도메인 BCMA 결합 단백질에서,  $f3$ 은 서열번호 464 또는 465를 포함할 수 있다.
- [0020] 단일 도메인 BCMA 결합 단백질에서,  $f4$ 는 서열번호 466 또는 467을 포함할 수 있다.
- [0021] 하나의 비제한적 예에서,  $r1$ 은 서열번호 76, 114, 115, 116 또는 117을 포함한다. 하나의 비제한적 예에서,  $r1$ 은 서열번호 76을 포함한다.
- [0022] 하나의 비제한적 예에서,  $r1$ 은 서열번호 76을 포함하고,  $r2$ 는 서열번호 190이고,  $r3$ 은 서열번호 304이다.
- [0023] 하나의 비제한적 예에서,  $r1$ 은 서열번호 114를 포함하고,  $r2$ 는 서열번호 228을 포함하고,  $r3$ 은 서열번호 342를 포함한다.

- [0024] 하나의 비제한적 예에서, r1은 서열번호 115을 포함하고, r2는 서열번호 229를 포함하고, r3은 서열번호 343을 포함한다.
- [0025] 하나의 비제한적 예에서, r1은 서열번호 117을 포함하고, r2는 서열번호 231을 포함하고, r3은 서열번호 345를 포함한다.
- [0026] 하나의 비제한적 예에서, r1은 서열번호 116을 포함하고, r2는 서열번호 230을 포함하고, r3은 서열번호 344를 포함한다.
- [0027] 도메인 BCMA 결합 단백질은 적어도 12시간, 적어도 20시간, 적어도 25시간, 적어도 30시간, 적어도 35시간, 적어도 40시간, 적어도 45시간, 적어도 50시간, 적어도 100시간 이상의 제거 반감기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 도메인 BCMA 결합 단백질은 Fc 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 단일 도메인 BCMA 결합 단백질은 항암제를 추가로 포함한다.
- [0028] 본원에는, 단일 도메인 BCMA 결합 단백질 모 라마 항-BCMA 253BH10 서열번호 472 또는 이 라마 서열의 인간화된 버전인 BH2T 서열 번호 346이 제공되며, 여기서 CDR1의 아미노산 위치 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 및 34; CDR2의 위치 52, 54, 55 및 57; 및 CDR3의 위치 101, 105, 106 및 108로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 잔기는 치환되고, 여기서 아미노산 위치 26은, 치환되는 경우, S로 치환되고; 아미노산 위치 27은, 치환되는 경우, D 또는 S로 치환되고; 아미노산 위치 28은, 치환되는 경우, D, Q, H, V, 또는 E로 치환되고; 아미노산 위치 29는, 치환되는 경우, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, D, P, R, 또는 G로 치환되고; 아미노산 위치 30은, 치환되는 경우, M, R, 또는 N으로 치환되고; 아미노산 위치 31은, 치환되는 경우, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, 또는 G로 치환되고; 아미노산 위치 32는, 치환되는 경우, T, Y, R, 또는 N으로 치환되고; 아미노산 위치 34는, 치환되는 경우, G 또는 Y로 치환되고; 아미노산 위치 52는, 치환되는 경우, N 또는 S로 치환되고; 아미노산 위치 54는, 치환되는 경우, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, 또는 V로 치환되고; 아미노산 위치 55는, 치환되는 경우, Q, E, T, K, 또는 D로 치환되고; 아미노산 위치 57은, 치환되는 경우, V, I, F, Y, 또는 W로 치환되고; 아미노산 위치 101은, 치환되는 경우, I, T, K, R, A, E, S, 또는 Y로 치환되고; 아미노산 위치 105는, 치환되는 경우, G, L, K, T, Q, S, 또는 N으로 치환되고; 아미노산 위치 106은, 치환되는 경우, K, E, V, R, M, 또는 D로 치환되고; 아미노산 위치 108은, 치환되는 경우, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, 또는 N으로 치환된다.
- [0029] 이러한 단일 도메인 BCMA 결합 단백질은 인간, 인간화, 친화도 성숙, 또는 그의 조합일 수 있다.
- [0030] 본원에는, B 세포 계열 암의 치료 또는 개선이 필요한 대상체에게 본원에 기재된 단일 도메인 BCMA 결합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 B 세포 계열 암을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다.
- [0031] 본원에는 본원에 기재된 단일 도메인 BCMA 결합 단백질을 포함하는 다중특이적 결합 단백질이 제공된다.
- [0032] 본원에는, B 세포 계열 암의 치료 또는 개선이 필요한 대상체에게 본원에 기재된 다중특이적 결합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 B 세포 계열 암을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다.
- [0033] B 세포 계열 암은 원발성 암 또는 전이성 암일 수 있다.
- [0034] 본원에 기재된 방법으로 치료될 B 세포 계열 암은 다발성 골수종, 백혈병, 림프종일 수 있다.
- [0035] **참조에 의한 삽입**
- [0036] 본 명세서에서 언급된 모든 공개문, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공개문, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0037] 본 발명의 새로운 특색은 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시되어 있다. 본 발명의 특색 및 이점에 대한 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 활용되는 예시적인 실시양태 및 첨부된 도면을 설명하는 하기의 상세한 설명을 참조하여 달성될 것이다.

**도 1**은, 음성 대조군과 비교하여, BCMA를 발현하는 EJM 세포의 사멸에서 본 개시에 따른 항-BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 분자(01H08, 01F07, 02F02 및 BH253)의 효과를 도시한다.

**도 2**는 대표적인 정제된 BCMA 삼중특이적 분자의 SDS-PAGE의 이미지이다. 레인 1: 01F07-M34Y TriTAC 비환원됨; 레인 2: 01F07-M34G-TriTAC 비환원됨; 레인 3: 02B05 TriTAC 비환원됨; 레인 4: 02G02-M34Y TriTAC

비환원됨; 레인 5: 02G02 M34G TriTAC 비환원됨; 레인 6: 광범위 SDS-PAGE 표준물질(Bio-Rad #1610317); 레인 7: 01F07-M34Y TriTAC 비환원됨; 레인 8: 01F07-M34G-TriTAC 비환원됨; 레인 9: 02B05 TriTAC 비환원됨; 레인 10: 02G02-M34Y TriTAC 비환원됨; 레인 11: 02G02 M34G TriTAC 비환원됨; 및 레인 12: 광범위 SDS-PAGE 표준물질(Bio-Rad #1610317).

**도 3a-3i**는, 음성 대조군과 비교하여, BCMA를 발현하는 Jeko1(**도 3a-3c**), MOLP-8(**도 3d-3f**) 또는 OPM-2(**도 3g-3i**) 세포의 사멸에서 본 개시에 따른 항-BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 분자의 효과를 도시한다.

**도 4a-4d**는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05)의 4명의 상이한 인간 공여자인 공여자 02(**도 4a**), 공여자 35(**도 4b**), 공여자 81(**도 4c**), 공여자 86(**도 4d**)로부터의 정제된 T 세포에 대한 결합을 도시한다.

**도 5a-5f**는 BCMA를 발현하는 세포인 NCI-H929(**도 5a**), EJM(**도 5b**), OPM2(**도 5d**), RPMI8226(**도 5e**); 또는 BCMA의 발현이 결여된 세포주인 NCI-H510A(**도 5c**), 및 DMS-153(**도 5f**)에 대한 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05)의 결합을 도시한다.

**도 6**은 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 또는 부재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 EJM 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 7**은 다양한 이펙터 세포 대 표적 세포 비율을 이용하여 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 EJM 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 8**은 다양한 이펙터 세포 대 표적 세포 비율을 이용하여 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 OPM2 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 9**는 다양한 시점 및 1:1 이펙터 세포 대 표적 세포 비율을 이용하여 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 NCI-H929 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 10**은 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 발현 EJM 세포, 및 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 11**은 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 발현 NCI-H929 세포, 및 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 12**는 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 발현 OPM2 세포, 및 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 13**은 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 발현 RPMI8226 세포, 및 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 14**는 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 비-발현 OVCAR8 세포, 및 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 15**는 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 비-발현 NCI-H510A 세포, 및 4명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 16**은 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 발현 NCI-H929 세포, 및 2명의 상이한 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 17**은 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질(02B05), BCMA 발현 RPMI8226 세포, 및 2마리의 상이한 시노몰구스 공여자로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

**도 18**은 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 세포 EJM을 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD69의 발현 수준을 도시한다.

**도 19**는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 세포 EJM을 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD25의 발현 수준을 도시한다.

**도 20**은 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 발현

세포 OPM2를 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD69의 발현 수준을 도시한다.

**도 21**은 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 세포 OPM2를 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD25의 발현 수준을 도시한다.

**도 22**는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 세포 RPMI8226을 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD69의 발현 수준을 도시한다.

**도 23**은 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 발현 세포 RPMI8226을 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD25의 발현 수준을 도시한다.

**도 24**는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 비-발현 세포 OVCAR8을 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD69의 발현 수준을 도시한다.

**도 25**는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 비-발현 세포 OVCAR8을 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD25의 발현 수준을 도시한다.

**도 26**은 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 비-발현 세포 NCI-H510A를 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD69의 발현 수준을 도시한다.

**도 27**은 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 및 BCMA 비-발현 세포 NCI-H510A를 사용한 TDCC 검정 후 T 세포 활성화 바이오마커 CD25의 발현 수준을 도시한다.

**도 28**은 증가하는 농도의 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 또는 음성 대조군 GFP 삼중특이적 단백질로 처리된, T 세포와 BCMA 발현 표적 세포(EJM 세포)의 공동배양물에서 시토카인인 TNF- $\alpha$ 의 발현 수준을 도시한다.

**도 29**는 다양한 농도의 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 또는 대조군 비히클로 처리된, RPMI8226 이종이식 모델에서 종양 성장 감소를 도시한다.

**도 30**은 다양한 농도의 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05) 또는 대조군 비히클로 처리된, Jeko1 이종이식 모델에서 종양 성장 감소를 도시한다.

**도 31**은 다양한 농도의 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)로 투여된 시노물구스 원숭이로부터의 혈청 샘플에서 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 농도를 도시한다.

**도 32**는 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질에 노출되지 않은 시노물구스 원숭이로부터의 혈청의 존재 하에, 다양한 농도의 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)로 투여된 시노물구스 원숭이의 혈청 샘플로부터 수득된 BCMA 삼중특이적 표적화 단백질, BCMA 발현 EJMs 세포, 정제된 T 세포를 사용한 TDCC 검정 결과를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 발명의 바람직한 실시양태를 본원에서 제시하고 설명하였지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 이제 당업자에게 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변형, 변경 및 치환이 떠오를 것이다. 본 발명을 실시하는 데 있어 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기의 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하며 이들 청구범위의 범위 내의 방법 및 구조물 및 그들의 등가물이 이에 포함되는 것으로 의도된다.

[0039] **특정 정의**

[0040] 본원에 사용된 용어는 특별한 경우만을 설명하기 위한 것이며 제한적인 것으로 의도되는 것은 아니다. 본원에 사용된 단수 형태는 문맥상 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수 형태를 또한 포함한다. 또한, 용어 "함유하는", "함유하다", "갖는", "갖다", "함께", 또는 그의 변형이 상세한 설명 및/또는 청구범위에서 사용되는 한, 이러한 용어는 용어 "포함하는"과 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도된다.

[0041] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용가능한 오차 범위 내를 의미하며, 이는 부분적으로 값이 측정 또는 결정되는 방법, 예컨대 측정 시스템의 한계에 따라 결정될 것이다. 예컨대, "약"은 주어진 값에서 실시당 1 또는 1 초과의 표준 편차 내를 의미할 수 있다. 특정 값이 명세서 및 청구범위에 기재되

는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 특정 값에 대해 허용가능한 오차 범위를 의미하는 것으로 가정되어야 한다.

[0042] 용어 "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어 중 어떠한 것도 의료계 종사자(예컨대, 의사, 공인 간호사, 임상 간호사, 의료 보조자, 간호조무사 또는 호스피스 근무자)의 감독(예컨대, 지속적 또는 간헐적)으로 특징지어지는 상황을 요구하거나 제한하지 않는다.

[0043] "항체"는 전형적으로 공유적 디섕파이드 결합 및 비공유적 상호작용에 의해 함께 유지되는 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L) 폴리펩티드 쇄를 포함하는 Y-형 사량체 단백질을 지칭한다. 인간 경쇄는 가변 도메인(VL) 및 불변 도메인(CL)을 포함하고, 여기서 불변 도메인은 아미노산 서열 및 유전자 유전자좌에 기초하여 카파 또는 람다로 쉽게 분류될 수 있다. 각각의 중쇄는 하나의 가변 도메인(VH) 및 불변 영역을 포함하며, IgG, IgA 및 IgD의 경우 CH1, CH2 및 CH3으로 불리는 3개의 도메인을 포함한다(IgM 및 IgE는 제 4 도메인인 CH4를 가짐). IgG, IgA 및 IgD 부류에서, CH1 및 CH2 도메인은 가변 길이의 프롤린 및 시스테인 풍부 절편인 가요성 힌지 영역(일반적으로 IgG에서 약 10개 내지 약 60개 아미노산)에 의해 분리된다. 경쇄 및 중쇄 둘 모두에서 가변 도메인은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 불변 도메인에 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개의 추가의 아미노산의 "D" 영역을 갖는다. 각각의 부류의 항체는 쌍을 이루는 시스테인 잔기에 의해 형성된 쇄간 및 쇄내 디섕파이드 결합을 추가로 포함한다. 면역글로불린 분자에는 2가지 유형의 천연 디섕파이드 브릿지 또는 결합이 있다: 쇄간 및 쇄내 디섕파이드 결합. 쇄간 디섕파이드 결합의 위치 및 수는 면역글로불린 부류 및 종에 따라 다양하다. 쇄간 디섕파이드 결합은 면역글로불린의 표면에 위치하고 용매에 접근할 수 있으며 일반적으로 비교적 쉽게 환원된다. 인간 IgG1 이소타입에는 4개의 쇄간 디섕파이드 결합이 있으며, 하나는 각각의 중쇄에서 경쇄로의 결합에 및 2개는 중쇄 사이에 존재한다. 쇄간 디섕파이드 결합은 쇄 연합에 필요하지 않다. 잘 공지된 바와 같이, 중쇄의 시스테인 풍부 IgG1 힌지 영역은 일반적으로 3개의 부분:상부 힌지, 코어 힌지 및 하부 힌지로 구성되어 있다. 당업자는 IgG1 힌지 영역이 쇄간 디섕파이드 결합(2개의 중쇄/중쇄, 2개의 중쇄/경쇄)을 포함하는 중쇄에 시스테인을 포함하며, 이는 Fab 이동을 용이하게 하는 구조적 유연성을 제공한다는 것을 이해할 것이다. IgG1의 경쇄와 중쇄 사이의 쇄간 디섕파이드 결합은 카파 또는 람다 경쇄의 C214와 중쇄의 상부 힌지 영역의 C220 사이에 형성된다. 중쇄 사이의 쇄간 디섕파이드 결합은 위치 C226 및 C229에 있다(모두 카바트(Kabat) 등(하기 참조)에 따른 EU 인덱스에 따라 번호가 매겨짐).

[0044] 본원에 사용된 용어 "항체"는 폴리클로날 항체, 멀티클로날 항체, 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 및 영장류화 항체, CDR 그래프팅된 항체, 인간 항체, 재조합적으로 생성된 항체, 인트라바디, 다중특이적 항체, 이중특이적 항체, 일가 항체, 다가 항체, 항-이디오타입 항체, 뮤테인 및 그의 변이체를 포함한 합성 항체, 면역특이적 항체 단편, 예컨대 Fd, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, F(ab') 단편, 단일쇄 단편(예컨대, ScFv 및 ScFvFc), 디섕파이드 연결된 Fv(sdFv), VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대 sdAb(VH, VL, 또는 VHH 도메인(예컨대, 경쇄 없이 중쇄만으로서의 항체)); 및 BCMA 단백질과의 우선적인 연합 또는 결합을 위한 결합 부위를 갖는 도메인을 포함하는 한, Fc 융합 및 다른 변형, 및 임의의 다른 면역반응성 분자를 포함하는 그의 유도체를 포함한다. 더욱이, 문맥상 제약에 의해 달리 지시되지 않는 한, 용어는 모든 부류의 항체(즉, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM) 및 모든 아부류(즉, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)를 또한 포함한다. 상이한 부류의 항체에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 전형적으로 상응하는 소문자 그리스 문자 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 각각 표시된다. 임의의 척추동물 종으로부터의 항체의 경쇄는 그들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파(kappa) 및 람다(lambda)라 불리는 2개의 명확하게 구별되는 유형 중 하나에 할당될 수 있다.

[0045] 용어 "프레임워크" 또는 "FR 잔기 (또는 영역)"는 본원에 정의된 CDR 또는 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 일반적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다.

[0046] 본원에 사용된 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 가변 도메인의 특정 부분이 항체마다 서열이 광범위하게 상이하다는 사실을 지칭하고, 이의 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다에서 상보성 결정 영역(CDR) 또는 초가변 영역이라 불리는 3개의 절편에 집중되어 있다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분을 프레임워크(FR)라 한다. 고유 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각,  $\beta$ -시트 배치를 주로 채택하는 4개의 FR 영역을 포함하고, FR 영역은  $\beta$ -시트 구조를 연결하고 경우에 따라  $\beta$ -시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성하는 3개의 CDR에 의해 연결된다. 각 쇄의 CDR은 FR 영역에 의해 서로 근접하게 함께 유지되고 다른 쇄로부터의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다(문헌(Kabat et al., Sequences of Proteins of

Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)) 참조). 불변 도메인은 항체를 항원에 결합시키는 데 직접적으로 관여하지는 않지만, 항체 의존적 세포독성에 항체를 참여시키는 것과 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다. "카바트에서와 같은 가변 도메인 잔기 넘버링" 또는 "카바트에서와 같은 아미노산 위치 넘버링" 및 그 변형은 문헌(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991))에서 항체 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이 넘버링 시스템을 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 삽입에 상응하는 더 적거나 추가적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예컨대, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입(카바트에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기(예컨대, 카바트에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 카바트 넘버링은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카바트 넘버링된 서열과 정렬함으로써 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. 본 개시의 CDR이 반드시 카바트 넘버링 규칙에 상응하는 것이 의도되지 않는다.

[0047] 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 중쇄만의 항체, 예컨대 VH 또는 VHH 도메인을 포함한다. 일부 경우에, BCMA 결합 단백질은 조작된 인간 VH 도메인인 중쇄만의 항체를 포함한다. 일부 예에서, 조작된 인간 VH 도메인은 파지 디스플레이 라이브러리의 패닝에 의해 생성된다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 VHH를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "VHH"는 경쇄가 없는 단일쇄 항체 결합 도메인을 지칭한다. 일부 경우에, VHH는 자연적으로 경쇄가 없는 낙타과(Camelidae) 또는 연골질 어류에서 발견될 수 있는 유형의 항체 또는 이에 따라 구축될 수 있는 합성 및 비-면역화된 VHH로부터 유래된다. 각각의 중쇄는 V-, D- 및 J 엑손에 의해 코딩되는 가변 영역을 포함한다. 일부 경우에, VHH는 천연 VHH, 예컨대 낙타류 유래된 VHH, 또는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 재조합 단백질이다. 일부 실시양태에서, VHH는 낙타, 라마, 비쿠냐, 과나코 및 연골 어류(예컨대, 제한 없이, 상어)로 이루어진 군으로부터 선택되는 종으로부터 유래된다. 다른 실시양태에서, VHH는 알파카(예컨대, 후아카야 알파카(*Huacaya alpaca*) 또는 수리 알파카(*Suri alpaca*))로부터 유래된다.

[0048] 서열과 관련하여 본원에 사용된 용어 "아미노산 서열 동일성 퍼센트(%)"는, 서열을 정렬하고, 필요한 경우 최대 서열 동일성 퍼센트를 달성하기 위해 갭을 도입하고, 임의의 보존적 치환을 서열 동일성의 일부로서 고려하지 않은 후, 특정 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내 아미노산 잔기의 퍼센트로 정의된다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 정렬은 당업계에서의 다양한 방법, 예컨대, EMBOSS MATCHER, EMBOSS WATER, EMBOSS STRETCHER, EMBOSS NEEDLE, EMBOSS LALIGN, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 수행될 수 있다. 당업자는 비교되는 전장 서열에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 "제거 반감기"는 문헌(*Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics* 21-25 (Alfred Goodman Gilman, Louis S. Goodman, and Alfred Gilman, eds., 6th ed. 1980))에 기재된 바와 같이 일반적인 의미로 사용된다. 간략하게, 이 용어는 약물 제거의 시간 경과에 대한 정량적 측정을 포괄하기 위한 것이다. 약물 농도는 일반적으로 제거 프로세스의 포화에 필요한 농도에 근접하지 않기 때문에 대부분의 약물의 제거는 지수로 나타낸다(즉, 1차 동역학을 따름). 지수 프로세스의 속도는 단위 시간당 분율 변화를 나타내는 속도 상수인  $k$  또는 프로세스의 50% 완료에 필요한 시간인 반감기  $t_{1/2}$ 로 표현될 수 있다. 이들 두 상수의 단위 는 각각 시간<sup>-1</sup> 및 시간이다. 반응의 1차 속도 상수 및 반감기는 단순히 연관되며( $k \times t_{1/2} = 0.693$ ) 이에 따라 서로 교환될 수 있다. 1차 제거 동역학은 단위 시간당 약물의 일정한 분율이 손실된다는 것을 나타내기 때문에, 약물 농도 대 시간의 로그의 플롯은 초기 분포 단계 이후(즉, 약물 흡수 및 분포가 완료된 후) 항상 선형이다. 이러한 그래프로부터 약물 제거 반감기를 정확하게 결정할 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "결합 친화도"는 결합 표적에 대한 본 개시에 기재된 단백질의 친화도를 지칭하고, "Kd" 값을 사용하여 수치로 표현된다. 둘 이상의 단백질이 그들의 결합 표적에 대해 유사한 결합 친화도를 갖는 것으로 나타나는 경우, 각각의 단백질의 그들의 결합 표적에 대한 결합의 Kd 값은 서로  $\pm 2$ 배 내에 있다. 2개 이상의 단백질이 단일 결합 표적에 대해 유사한 결합 친화도를 갖는 것으로 나타나는 경우, 각각의 단백질의 상기 단일 결합 표적에 대한 결합의 Kd 값은 서로  $\pm 2$ 배 내에 있다. 단백질이 2개 이상의 표적에 유사한 결합 친화도로 결합하는 것으로 나타나는 경우, 상기 단백질의 2개 이상의 표적에 대한 결합의 Kd 값은 서로  $\pm 2$ 배 내에 있다. 일반적으로, 더 높은 Kd 값은 더 약한 결합에 해당한다. 일부 실시양태에서, "Kd"는 비아코어(BIAcore)®-2000 또는 비아코어®-3000(BIAcore, Inc., 뉴저지주 피스카타웨이)을 사용하여 방사성표지된 항원 결합 검정

(RIA) 또는 표면 플라스몬 공명 검정에 의해 측정된다. 특정 실시양태에서, "온-레이트(on-rate)" 또는 "연합의 속도" 또는 "연합 속도" 또는 "kon" 및 "오프-레이트(off-rate)" 또는 "해리의 속도" 또는 "해리 속도" 또는 "koff"는 또한 비아코어®-2000 또는 비아코어®-3000(BIAcore, Inc., 뉴저지주 피스카타웨이)을 사용하여 표면 플라스몬 공명 기술로 결정된다. 추가의 실시양태에서, "Kd", "kon", 및 "koff"는 옥테트(OCTET)® 시스템을 사용하여 측정된다. 옥테트® 시스템을 사용하여 결합 친화도를 측정하는 예시적인 방법에서, 리간드, 예컨대 비오틴화된 인간 BCMA를 옥테트® 스트렙타비딘 모세관 센서 팁 표면에 고정시킨 후, 약 20-50 µg/ml 인간 BCMA 단백질 용액을 사용하여 제조사의 설명에 따라 스트렙타비딘 팁을 활성화시킨다. 또한, 차단제로서 PBS/카제인 용액을 도입한다. 연합 동역학 측정을 위해, BCMA 결합 단백질 변이체를 약 10 ng/mL 내지 약 100 µg/mL, 약 50 ng/mL 내지 약 5 µg/mL, 또는 약 2 ng/mL 내지 약 20 µg/mL의 농도로 도입한다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단일 도메인 단백질은 약 2 ng/mL 내지 약 20 µg/mL 범위의 농도로 사용된다. 결합 단백질이 없는 음성 대조군 검정의 경우 완전한 해리가 관찰된다. 결합 반응의 동역학 파라미터는 적절한 툴, 예컨대 포르테바이오(ForteBio) 소프트웨어를 사용하여 결정된다.

[0051] 본원에는 BCMA 결합 단백질, 약학 조성물뿐만 아니라 이러한 BCMA 결합 단백질을 제조하기 위한 핵산, 재조합 발현 벡터, 및 숙주 세포가 기재된다. 질환, 병태 및 장애의 예방 및/또는 치료에 개시된 BCMA 결합 단백질을 사용하는 방법이 또한 제공된다. BCMA 결합 단백질은 BCMA에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 추가의 도메인, 예컨대 CD3 결합 도메인 및 알부민 결합 도메인을 포함한다.

## [0052] B 세포 성숙화 항원(BCMA)

[0053] B 세포 성숙화 항원(BCMA, TNFRSF17, CD269)은 주로 말단 분화된 B 세포에서 발현되는 종양 괴사 패밀리 수용체(TNFR) 슈퍼패밀리에 속하는 막형 단백질이다. BCMA 발현은 B 세포 계열로 제한되며, 주로 형질 세포 및 형질모세포에 존재하고, 기억 B 세포에는 어느 정도 존재하지만, 말초 및 나이브 B 세포에는 사실상 존재하지 않는다. BCMA는 또한 다발성 골수종(MM) 세포, 백혈병 세포 및 림프종 세포에서 발현된다.

[0054] BCMA는 인간 장 T 세포 림프종에서 발견된 t(4;16)(q26;p13) 전위의 분자 분석을 통해 확인되었으며, 인-프레임 서열은 16p13.1 염색체 밴드에 매핑되었다.

[0055] 인간 BCMA cDNA는 184개 아미노산의 폴리펩티드를 코딩하는 552개 bp의 개방 판독 프레임을 갖는다. BCMA 유전자는 2개의 인트론으로 분리된 3개의 엑손으로 구성되며, 각각 GT 공여체와 AG 억셉터 컨센서스 스플라이싱 부위가 측면에 있고, 1.2 kb의 전사체를 코딩한다. BCMA 단백질의 구조는 알파-나선 구조에서 중심 24개 아미노산의 소수성 영역에 기반한 통합 막형 단백질 구조를 포함한다.

[0056] 무린 BCMA 유전자는 인간 16p13 영역에 대해 신테니인 염색체 16에 위치하며, 또한 2개의 인트론에 의해 분리된 3개의 엑손을 포함한다. 유전자는 185개 아미노산의 단백질을 코딩한다. 무린 BCMA mRNA는 형질세포종 세포주(J558)에서 최고 수준 및 A20 B 세포 림프종 세포주에서 중간 수준으로 404개 bp 전사체로서 발현된다. 무린 BCMA mRNA 전사체는 또한 T 세포 및 수지상 세포 기원의 인간 세포주와 대조적으로 T 세포 림프종 세포주(EL4, BW5147) 및 수지상 세포주(CB1D6, D2SC1)에서 낮은 수준으로 검출되었다. 무린 BCMA cDNA 서열은 인간 BCMA cDNA 서열과 69.3%의 뉴클레오타이드 동일성을 가지며, 이들 두 cDNA 서열 사이의 코딩 영역을 비교하는 경우, 약간 더 높은 동일성(73.7%)을 갖는다. 마우스 BCMA 단백질은 인간 BCMA 단백질과 62% 동일하며, 인간 BCMA와 마찬가지로, 내부 막형 단백질일 수 있는 단일 소수성 영역을 포함한다. 무린 및 인간 BCMA 단백질 둘 다의 N-말단 40개 아미노산 도메인은 6개의 보존된 시스테인 잔기를 가지며, TNFR의 세포외 도메인에서 발견되는 시스테인 반복 모티프의 형성과 일치한다. TNFR 슈퍼패밀리의 구성원과 유사하게, BCMA 단백질은 제1 시스테인으로부터의 4 내지 6개 잔기의 C-말단에 보존된 방향족 잔기를 포함한다.

[0057] BCMA는 세포 표면에서 발현되지 않고, 오히려 골지체에 위치된다. BCMA 발현량은 세포 분화 단계(형질 세포에서 가장 높음)에 비례한다.

[0058] BCMA는 그의 리간드 BAFF(B 세포 활성화 인자, TALL-1 또는 TNFSF13B로도 불림) 및 APRIL(증식 유도 리간드)과의 상호작용에 기인하여 B 세포 발달 및 항상성에 관여한다.

[0059] BCMA는 그의 패밀리 구성원 TACI(막형 단백질 활성화제 및 시클로필린 리간드 상호작용제) 및 BAFF-R(B 세포 활성화 인자 수용체, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13C로도 공지됨)과 함께 체액성 면역, B 세포 발달 및 항상성의 상이한 측면을 조절한다. BCMA의 발현은 B 세포 분화에서 다소 늦게 나타나고 골수에서 형질모세포 및 형질 세포의 장기 생존에 기여한다. BCMA는 또한 다발성 골수종(MM) 세포의 성장 및 생존을 지원한다.

- [0060] BCMA는 장기 체액성 면역을 유지하는 형질 세포의 생존을 매개하는 그의 기능적 활성이 주로 알려져 있다.
- [0061] 암 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종과 같은 BCMA의 과발현과 관련된 고형 종양 질환에 대한 치료 옵션이 필요하다. 본 개시는, 특정 실시양태에서, 종양 표적 세포의 표면 상의 BCMA에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 단백질을 제공한다.
- [0062] **BCMA 결합 단백질**
- [0063] 본원에는 BCMA 결합 단백질이 본원에서 고려된다. 본원에는, 특정 실시양태에서, BCMA 단백질의 에피토프에 결합하는 결합 단백질, 예컨대 항-BCMA 단일 도메인 항체 또는 항체 변이체가 제공된다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 468의 서열을 포함하는 인간 BCMA 단백질에 결합한다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 468과 비교하여 절두된 서열을 포함하는 인간 BCMA 단백질에 결합한다. 하나의 비제한적인 예에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 468의 아미노산 잔기 5-51을 포함하는 인간 BCMA 단백질에 결합한다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 본 개시의 BCMA 결합 단백질은 추가의 면역글로불린 도메인을 포함하는 다중도메인 단백질 내에서 발현될 수 있다. 이러한 다중도메인 단백질은 종양 성장의 면역독소-기반 억제 및 항체-의존적 세포독성(ADCC)의 유도를 통해 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 다중도메인 단백질은 보체-의존적 세포독성(CDC) 활성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 다중도메인 단백질은 BCMA를 발현하는 암 세포에 대해 ADCC 및 CDC 활성 둘 모두를 나타낸다. ACDD 또는 CDC를 유도하기 위해 Fc 도메인의 아미노산 서열을 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질에 첨가할 수 있다. Fc 도메인의 아미노산 서열은 당업계에 공지되어 있으며 본원에서 고려된다.
- [0065] 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 BCMA의 세포외 도메인에 결합한다. 하나의 예에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 인간 BCMA의 아미노산 잔기 5-51에 결합한다.
- [0066] 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 항-BCMA 항체 또는 항체 변이체이다. 본원에 사용된 용어 "항체 변이체"는 본원에 기재된 항체의 변이체 및 유도체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-BCMA 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예컨대, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-BCMA 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것으로 고려된다. 아미노산 변이체를 제조하는 예시적인 방법은 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입하는 것, 또는 펩티드 합성에 의한 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 변형은, 예컨대 항체의 아미노산 서열 내에 잔기의 결실, 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다.
- [0067] 최종 구축물이 원하는 특징, 예컨대 항원 결합을 갖는다면, 최종 구축물에 도달하도록 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합이 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위한 관심 부위는 CDR 및 프레임워크 영역을 포함한다. 이러한 치환의 예가 하기에 기재된다. 아미노산 치환이 관심 항체에 도입될 수 있고, 생성물은 원하는 활성, 예컨대 유지/개선된 항원 결합, 감소한 면역원성, 또는 개선된 항체 의존적 세포 매개된 세포독성(ADCC) 또는 보체 의존적 세포독성(CDC)에 대해 스크리닝될 수 있다. 항체 변이체를 제조하기 위해 보존적 및 비보존적 아미노산 치환 둘 다 고려된다.
- [0068] 변이체 항-BCMA 항체를 생성하기 위한 치환의 또 다른 예에서, 모 항체의 하나 이상의 초가변 영역 잔기가 치환된다. 일반적으로, 변이체는 모 항체와 비교하여 원하는 특성의 개선, 예컨대 증가된 친화도, 감소된 친화도, 감소된 면역원성, 결합의 증가된 pH 의존성에 기초하여 선택된다. 예컨대, 친화도 성숙된 변이체 항체는, 예컨대 파지 디스플레이 기반 친화도 성숙화 기술, 예컨대 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 기술을 이용하여 생성될 수 있다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 BCMA에 특이적인 단일 도메인 항체, 예컨대 중쇄 가변 도메인(VH), 라마 유래된 sdAb의 가변 도메인(VHH), 펩티드, 리간드 또는 소분자 실체이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질의 BCMA 결합 도메인은 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체로부터의 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는 BCMA에 결합하는 임의의 도메인이다. 특정 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 단일 도메인 항체이다. 다른 실시양태에서, BCMA 결합 단백질 펩티드이다. 추가의 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 소분자이다.
- [0070] 일반적으로, 본원에서 가장 넓은 의미로 사용되는 단일 도메인 항체라는 용어는 특정 생물학적 공급원 또는 특정 제조 방법에 제한되지 않는다는 것에 유의해야 한다. 단일 도메인 항체는 상보성 결정 영역이 단일 도메인 폴리펩티드의 일부인 항체이다. 예는 중쇄 항체, 경쇄가 자연적으로 없는 항체, 통상적인 4쇄 항체로부터 유래

된 단일 도메인 항체, 조작된 항체 및 항체로부터 유래된 것 이외의 단일 도메인 스캐폴드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 단일 도메인 항체는 당업계 임의의 것, 또는 미래 임의의 단일 도메인 항체일 수 있다. 단일 도메인 항체는 마우스, 인간, 낙타, 라마, 염소, 토끼, 소를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 예컨대, 일부 실시양태에서, 본 발명의 단일 도메인 항체는 (1) 자연 발생 중쇄 항체의 VHH 도메인을 단리함으로써; (2) 자연 발생 VHH 도메인을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 발현에 의해; (3) 자연 발생 VHH 도메인의 "인간화" 또는 이러한 인간화된 VHH 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (4) 임의의 동물 중, 특히 인간과 같은 포유동물 종으로부터의 자연 발생 VH 도메인의 "낙타화"에 의해, 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (5) "도메인 항체" 또는 "Dab"의 "낙타화", 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (6) 단백질, 폴리펩티드 또는 다른 아미노산 서열을 제조하기 위한 합성 또는 반합성 기술을 이용함으로써; (7) 당업계에 공지된 핵산 합성 기술을 이용하여 단일 도메인 항체를 코딩하는 핵산을 제조한 다음, 이렇게 수득한 핵산의 발현에 의해; 및/또는 (8) 전술한 것 중 하나 이상의 임의의 조합에 의해 수득된다.

[0071] 한 실시양태에서, 단일 도메인 항체는 BCMA에 대해 지시되는 자연 발생 중쇄 항체의 VHH 도메인에 상응한다. 본원에서 추가로 기재되는 바와 같이, 이러한 VHH 서열은 일반적으로 라마 종을 BCMA으로 적절하게 면역화함으로써(즉, BCMA에 대해 지시되는 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 생성하기 위해), 상기 라마로부터의 적합한 생물학적 샘플(예컨대, 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 B 세포 샘플)을 수득함으로써, 및 당업계에 공지된 임의의 적합한 기술을 이용하여 상기 샘플로부터 출발하여 BCMA에 대해 지시되는 VHH 서열을 생성함으로써 생성되거나 수득될 수 있다.

[0072] 다른 실시양태에서, BCMA에 대한 이러한 자연 발생 VHH 도메인은 낙타류 VHH 서열의 나이트 라이브러리로부터, 예컨대 BCMA 또는 그의 적어도 일부, 단편, 항원 결정기 또는 에피토프를 사용하고 당업계에 공지된 하나 이상의 스크리닝 기술을 이용하여 이러한 라이브러리를 스크리닝함으로써 수득된다. 이러한 라이브러리 및 기술은, 예컨대 WO 99/37681, WO 01/90190, WO 03/025020 및 WO 03/035694에 기재되어 있다. 대안적으로, 예컨대 WO 00/43507에 기재된 무작위 돌연변이유발 및/또는 CDR 서플링과 같은 기술에 의해 나이트 VHH 라이브러리로부터 수득되는 VHH 라이브러리와 같은 나이트 VHH 라이브러리로부터 유래되는 개선된 합성 또는 반합성 라이브러리가 사용된다.

[0073] 추가의 실시양태에서, BCMA에 대해 지시되는 VHH 서열을 수득하기 위한 또 다른 기술은 중쇄 항체를 발현할 수 있는(즉, BCMA에 대해 지시되는 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 유도하도록) 트랜스제닉 포유동물을 적절히 면역화시키고, 상기 트랜스제닉 포유동물로부터 적합한 생물학적 샘플(예컨대, 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 B 세포의 샘플)을 수득한 후, 당업계에 공지된 임의의 적합한 기술을 이용하여 상기 샘플로부터 출발하여, BCMA에 대해 지시되는 VHH 서열을 생성하는 것을 포함한다. 예컨대, 이러한 목적으로, 중쇄 항체 발현 래트 또는 마우스 및 WO 02/085945 및 WO 04/049794에 기재된 추가의 방법 및 기술이 이용될 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 항체는 자연 발생 VHH 도메인의 아미노산 서열에 상응하지만 "인간화된", 즉 상기 자연 발생 VHH 서열의 아미노산 서열 (및 특히 프레임워크 서열)에서 하나 이상의 아미노산 잔기를 (예컨대, 상기 지시된 바와 같이) 인간으로부터의 통상적인 4쇄 항체의 VH 도메인의 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기로 대체함으로써 인간화된 아미노산 서열을 갖는 단일 도메인 항체를 포함한다. 이는, 예컨대 본원에서의 추가의 설명에 기초하여, 당업자에게 명백할 당업계에 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 또한, 본 개시의 이러한 인간화된 항-BCMA 단일 도메인 항체는 그 자체로 공지된 임의의 적합한 방식으로(즉, 상기 (1) 내지 (8)에 나타난 바와 같이) 수득되며 따라서 출발 물질로서 자연 발생 VHH 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수득된 폴리펩티드에 엄격하게 제한되지 않는다는 것에 유의해야 한다. 일부 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 단일 도메인 항-BCMA 항체는 자연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열에 상응하지만 "낙타화된", 즉 통상적인 4쇄 항체의 자연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 중쇄 항체의 VHH 도메인의 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기로 대체함으로써 낙타화된 아미노산 서열을 갖는 단일 도메인 항체를 포함한다. 이러한 "낙타화" 치환은 바람직하게는 VH-VL 계면, 및/또는 소위 낙타과 특징 잔기를 형성하고/거나 그에 존재 하는 아미노산 위치에 삽입된다(예컨대, 문헌(WO 94/04678 및 Davies and Riechmann (1994 and 1996)) 참조). 바람직하게는, 낙타화된 단일 도메인을 생성 또는 설계하기 위한 출발 물질 또는 출발점으로서 사용되는 VH 서열은 바람직하게는 포유동물로부터의 VH 서열, 더욱 바람직하게는 VH3 서열과 같은 인간의 VH 서열이다. 그러나, 특정 실시양태에서, 본 개시의 이러한 낙타화된 항-BCMA 단일 도메인 항체는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로(즉, 상기 (1) 내지 (8)에 나타난 바와 같이) 수득되며 따라서 출발 물질로서 자연 발생 VH 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수득한

폴리펩티드에 엄격히 제한되지 않는다는 것에 유의해야 한다. 예컨대, 본원에서 추가로 기재되는 바와 같이, "인간화" 및 "낙타화"는 각각 자연 발생 VHH 도메인 또는 VH 도메인을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한 다음, 새로운 뉴클레오타이드 서열이 각각 "인간화된" 또는 "낙타화된" 단일 도메인 항체를 코딩하는 방식으로 상기 뉴클레오타이드 서열의 하나 이상의 코돈을 변화시킴으로써 수행된다. 이어서, 이 핵산은 본 개시의 원하는 항-BCMA 단일 도메인 항체를 제공하도록 발현될 수 있다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 각각 자연 발생 VHH 도메인 또는 VH 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 본 개시의 원하는 인간화된 또는 낙타화된 항-BCMA 단일 도메인 항체의 아미노산 서열이 각각 설계된 후, 펩티드 합성을 위해 공지된 기술을 이용하여 데 노보(de novo) 합성된다. 일부 실시양태에서, 각각 자연 발생 VHH 도메인 또는 VH 도메인의 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열에 기초하여, 본 개시의 원하는 인간화된 또는 낙타화된 항-BCMA 단일 도메인 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 각각 설계된 후, 핵산 합성을 위해 공지된 기술을 이용하여 데 노보 합성되고, 그 후 이렇게 수득한 핵산은 본 개시의 원하는 항-BCMA 단일 도메인 항체를 제공하기 위해 공지된 발현 기술을 사용하여 발현된다.

[0075] 자연 발생 VH 서열 또는 VHH 서열로부터 출발하여 본 개시의 항-BCMA 단일 도메인 항체 및/또는 이를 코딩하는 핵산을 수득하기 위한 다른 적합한 방법 및 기술은, 예컨대 본 개시의 항-BCMA 단일 도메인 항체 또는 이를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 또는 핵산을 제공하기 위해서 적합한 방식으로 하나 이상의 자연 발생 VH 서열의 하나 이상의 부분(예컨대, 하나 이상의 프레임워크(FR) 서열 및/또는 상보성 결정 영역(CDR) 서열), 하나 이상의 자연 발생 VHH 서열의 하나 이상의 부분(예컨대, 하나 이상의 FR 서열 또는 CDR 서열), 및/또는 하나 이상의 합성 또는 반합성 서열을 조합하는 단계를 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서 BCMA 결합 단백질은 상당히 작고, 일부 실시양태에서 25 kD 이하, 20 kD 이하, 15 kD 이하, 또는 10 kD 이하인 것으로 고려된다. 특정한 경우에, BCMA 결합 단백질은 펩티드 또는 소분자 실체인 경우 5 kD 이하이다.

[0077] 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 중쇄 가변 상보성 결정 영역 CDR1, 중쇄 가변 CDR2, 중쇄 가변 CDR3, 경쇄 가변 CDR1, 경쇄 가변 CDR2, 및 경쇄 가변 CDR3을 포함하는 항-BCMA 특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 또는 항원 결합 단편, 예컨대 단일 도메인 항체(sdAb), Fab, Fab', F(ab)2, 및 Fv 단편, 하나 이상의 CDR로 구성된 단편, 단일쇄 항체(예컨대, 단일쇄 Fv 단편(scFv)), 디숄파이드 안정화된 Fv 단편(dsFv), 이중접합체 항체(예컨대, 이중특이적 항체), pFv 단편, 중쇄 단량체 또는 이량체, 경쇄 단량체 또는 이량체, 및 하나의 중쇄와 하나의 경쇄로 이루어진 이량체로부터의 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는, BCMA에 결합하는 임의의 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, 항-BCMA 단일 도메인 항체는 중쇄 가변 상보성 결정 영역(CDR)인 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본 개시의 BCMA 결합 단백질은 식: f1-r1-f2-r2-f3-r3-f4로 나타내어지는 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 중단되는 4개의 프레임워크 영역/서열로 구성되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이며, 상기 식에서 r1, r2 및 r3은 각각 상보성 결정 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3이고, f1, f2, f3 및 f4는 프레임워크 잔기이다. 본 개시의 BCMA 결합 단백질의 r1 잔기는, 예컨대 아미노산 잔기 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 및 34를 포함하고; 본 개시의 BCMA 결합 단백질의 r2 잔기는, 예컨대 아미노산 잔기, 예컨대 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 및 63을 포함하고; 본 발명의 BCMA 결합 단백질의 r3 잔기는, 예컨대 아미노산 잔기, 예컨대 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107 및 108을 포함한다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 346-460으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0079] 한 실시양태에서, CDR1은 서열번호 473의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR2는 서열번호 474의 아미노산 서열을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, CDR3은 서열번호 475의 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[0080] 일부 실시양태에서, CDR1은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 갖는 그의 변이체를 포함한다. 예시적인 CDR1은 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR1은 서열번호 13에 제시된 아미노산 서

[illegible]



[illegible]

을 포함한다. 또 다른 예시적인 CDR2는 서열번호 231에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0082]

[illegible]







부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 437의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 438의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 439의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다.

[0100] 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 440의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 441의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 442의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 443의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 444의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 445의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 446의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 447의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 448의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 449의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 450의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다.

[0101] 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 451의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 452의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 453의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 454의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 455의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 456의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 457의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 458의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 459의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다. 일부 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 서열번호 460의 서열을 포함하는 단일 도메인 항체이다.

[0102] 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 약 0.1 nM 내지 약 500 nM 범위의 Kd로 인간 BCMA에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 450 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 400 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 350 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 300 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 250 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 200 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 150 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 100 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.1 nM 내지 약 90 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.2 nM 내지 약 80 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.3 nM 내지 약 70 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.4 nM 내지 약 50 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.5 nM 내지 약 30 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.6 nM 내지 약 10 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.7 nM 내지 약 8 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.8 nM 내지 약 6 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 0.9 nM 내지 약 4 nM의 범위이다. 일부 실시양태에서, hKd는 약 1 nM 내지 약 2 nM의 범위이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 임의의 상기 BCMA 결합 단백질은 정제 용이성을 위해 친화성 펩티드 태그가 부착된다. 일부 실시양태에서, 친화성 펩티드 태그는 His 태그 또는 6X-His 태그(예컨대, 서열번호 471)로도 지칭되는 6개의 연속 히스티딘 잔기이다.

[0104] 특정 실시양태에서, 본 개시에 따른 BCMA 결합 단백질은 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질에 편입될 수 있다. 일부 예에서, 삼중특이적 결합 단백질은 본 개시에 따라 CD3 결합 도메인, 인간 혈청 알부민(HSA) 결합 도메인 및 항-BCMA 결합 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 삼중특이적 결합 단백질은 BCMA-HSA-CD3 배향으로 상기 기재된 도메인을 포함한다.

[0105] 특정 실시양태에서, 본 개시의 BCMA 결합 단백질은 가용성 BCMA보다 막 결합된 BCMA에 우선적으로 결합한다. 막 결합 BCMA는 BCMA를 발현하는 세포의 세포막 표면에서의 또는 표면상에서의 BCMA의 존재를 지칭한다. 가용성 BCMA는 BCMA를 발현하거나 발현했던 세포의 세포막 표면에 또는 표면상에 더 이상 존재하지 않는 BCMA를 지칭한다. 특정 예에서, 가용성 BCMA는 대상체의 혈액 및/또는 림프 순환에 존재한다. 한 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 가용성 BCMA보다 막 결합된 BCMA에 적어도 5배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 40배, 50배, 100배, 500배 또는 1000배 더 잘 결합한다. 한 실시양태에서, 본 개시의 항원 결합 단백질은 가용성 BCMA보다 막 결합된 BCMA에 30배 더 잘 우선적으로 결합한다. 가용성 BCMA에 대비하여 막 결합된 BCMA에 대한 항원 결합 단백질

의 우선적인 결합 결정은 당업계에 잘 알려진 검정을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다.

[0106] **키메라 항원 수용체(CAR)로의 통합**

[0107] 본 개시의 BCMA 결합 단백질, 예컨대 항-BCMA 단일 도메인 항체는, 특정 예에서, 키메라 항원 수용체(CAR)에 통합될 수 있다. 조작된 면역 이펙터 세포, 예컨대 T 세포 또는 NK 세포는 본원에 기재된 바와 같은 항-BCMA 단일 도메인 항체를 포함하는 CAR을 발현시키는 데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-BCMA 단일 도메인 항체를 포함하는 CAR은 인지 영역을 통해 막횡단 도메인, 및 추가의 공동자극 도메인, 예컨대 OX40, CD27, CD28, CD5, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 또는 4-1BB로부터 수득되는 기능적 신호전달 도메인에 연결된다. 일부 실시양태에서, CAR은 세포내 신호전달 도메인, 예컨대 4-1BB 및/또는 CD3 제타를 코딩하는 서열을 추가로 포함한다.

[0108] **BCMA를 표적화하는 다중특이적 단백질**

[0109] 한 실시양태는 BCMA 결합 도메인을 포함하는 다중특이적 단백질을 제공하며, 여기서 BCMA 결합 도메인은 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 것이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 단백질은 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 BCMA 결합 도메인(항-BCMA 도메인), CD3 결합 도메인(항-CD3 도메인) 및 알부민 결합 도메인(항-ALB 도메인)을 포함한다. 일부 실시양태에서, BCMA 표적화 다중특이적 단백질은 삼중특이적 단백질이고, 여기서 삼중특이적 단백질은  $H_2N-(C)-(A)-(B)-COOH$ 의 도메인 순서를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항-BCMA 도메인(항-표적 도메인, T), 항-CD3 도메인(C) 및 항-ALB 도메인(A)은 항-CD3: 항-ALB: 항-BCMA(CAT) 배향으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 항-BCMA 도메인(항-표적 도메인, T), 항-CD3 도메인(C) 및 항-ALB 도메인(A)은 항-BCMA: 항-ALB: 항-CD3(TAC) 배향으로 존재한다.

[0110] **종양 성장 감소 특성**

[0111] 특정 실시양태에서, 본 개시의 BCMA 결합 단백질은 BCMA를 발현하는 종양 세포를 갖는 대상체에게 투여될 때 생체내에서 종양 세포의 성장을 감소시킨다. 종양 세포의 성장 감소의 측정은 당업계에 널리 공지된 다수의 상이한 방법론에 의해 결정될 수 있다. 비제한적 예는 종양 크기의 직접적인 측정, 절제된 종양 질량의 측정 및 대조군 대상체와의 비교, 향상된 분석을 위해 동위 원소 또는 발광 분자(예컨대, 루시페라제)를 사용하거나 사용하지 않을 수 있는 영상화 기술(예컨대, CT 또는 MRI)을 통한 측정 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시의 항원 결합체의 투여는 대조군 항원 결합체와 비교하여 종양 세포의 생체내 성장을 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소시키며 종양 성장의 약 100% 감소는 종양의 완전한 반응 및 소멸을 나타낸다. 추가의 실시양태에서, 본 개시의 항원 결합체의 투여는 대조군 항원 결합체와 비교하여 종양 세포의 생체내 성장을 약 50-100%, 약 75-100% 또는 약 90-100% 감소시킨다. 추가의 실시양태에서, 본 개시의 항원 결합체의 투여는 대조군 항원 결합체와 비교하여 종양 세포의 생체내 성장을 약 50-60%, 약 60-70%, 약 70-80%, 약 80-90%, 또는 약 90-100% 감소시킨다.

[0112] **BCMA 결합 단백질 변형**

[0113] 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 (i) 아미노산이 유전자 코드에 의해 코딩되는 것이 아닌 아미노산 잔기로 치환된, (ii) 성숙 폴리펩티드가 폴리에틸렌 글리콜과 같은 다른 화합물과 융합된, 또는 (iii) 리더 또는 분비 서열, 또는 면역원성 도메인을 차단하기 위한 서열 및/또는 단백질의 정제를 위한 서열과 같이 추가 아미노산이 단백질에 융합된, 유도체 또는 유사체를 포함한다.

[0114] 전형적인 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아마이드화, 플라빈의 공유적 부착, 헴 모이어티의 공유적 부착, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유적 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유적 부착, 포스파티딜 이노시톨의 공유적 부착, 가교결합, 고리화, 디설파이드 결합 형성, 탈메틸화, 공유적 가교의 형성, 시스틴의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마 카르복실화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 히드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스틸화, 산화, 단백질분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 단백질에 아미노산의 전달 RNA 매개된 첨가, 예컨대 아르기닐화, 및 유비퀴틴화를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0115] 펩티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카르복실 말단을 포함하여 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질의 임의의 위치에서 변형이 이루어진다. BCMA 결합 단백질 변형에 유용한 특정한 일반적인 펩티드 변형은 글리코실화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마-카르복실화, 히드록실화, 공유적 변형에 의한 폴리펩티드의 아미노 또는 카르복실기 또는 둘 다의 차단, 및 ADP-리보실화를 포함한다.

- [0116] **BCMA 결합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드**
- [0117] 본원에는, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 분자가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 분자는 DNA 구축물로서 제공된다. 다른 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 분자는 전령 RNA 전사체로서 제공된다.
- [0118] 폴리뉴클레오티드 분자는 공지된 방법에 의해, 예컨대 적합한 프로모터 및 임의적으로 적합한 전사 종결 인자에 작동가능하게 연결된 항-BCMA 결합 단백질을 코딩하는 유전자들을 조합하고, 이를 박테리아 또는 다른 적절한 발현 시스템, 예컨대 CHO 세포에서 발현함으로써 구축된다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 벡터, 바람직하게는 발현 벡터에 삽입되며, 이는 추가의 실시양태를 나타낸다. 이 재조합 벡터는 공지된 방법에 따라 구축될 수 있다. 특정한 관심 벡터는 플라스미드, 파지미드, 파지 유도체, 바이러스(예컨대, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 연관된 바이러스, 헤르페스 바이러스, 렌티바이러스 등), 및 코스미드를 포함한다.
- [0120] 기재된 BCMA 결합 단백질의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고 발현시키기 위해 다양한 발현 벡터/숙주 시스템이 사용될 수 있다. 발현 벡터의 예는 이. 콜라이(*E. coli*)에서의 발현을 위한 pSKK(Le Gall *et al.*, *J Immunol Methods*. (2004) 285(1):111-27), 포유동물에서의 발현을 위한 pcDNA5(Invitrogen), 피키아핑크™ 효모 발현 시스템(PICHIAPINK™ Yeast Expression Systems(Invitrogen)), 배큐번스™ 배큘로바이러스 발현 시스템(BACUVANCE™ Baculovirus Expression System(GenScript))이다.
- [0121] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 상기 기재된 바와 같은 단백질을 코딩하는 벡터를 숙주 세포로 도입하고 단백질 도메인이 발현되는 조건 하에서 상기 숙주 세포를 배양함으로써 생성되고, 단리될 수 있으며, 경우에 따라 추가로 정제될 수 있다.
- [0122] **약학 조성물**
- [0123] 본원에는, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질, BCMA 결합 단백질의 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 또는 이 벡터에 의해 형질전환된 숙주 세포 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다. 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 성분의 생물학적 활성의 효율을 방해하지 않고 투여되는 환자에게 독성이 없는 임의의 담체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 약제학적 담체의 예는 당업계에 잘 공지되어 있으며 포스페이트 완충된 염수 용액, 물, 오일/물 에멀전과 같은 에멀전, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다. 이러한 담체는 통상적인 방법에 의해 제제화될 수 있고 적절한 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 멸균성이다. 이들 조성물은 또한 보존제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 다양한 항세균제 및 항진균제를 포함시킴으로써 미생물의 작용을 방지할 수 있다. 추가의 실시양태는 동결 건조된 형태로 포장되거나 수성 매질에 포장된 하나 이상의 상기 기재된 BCMA 결합 단백질, 예컨대 항-BCMA 단일 도메인 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0124] 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 나노 입자에 캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 나노 입자는 폴리렌, 액정, 리포솜, 양자점, 초상자성 나노 입자, 덴드리머, 또는 나노로드이다. 약학 조성물의 다른 실시양태에서, BCMA 결합 단백질은 리포솜에 부착된다. 일부 경우에, BCMA 결합 단백질은 리포솜의 표면에 접합된다. 일부 경우에, BCMA 결합 단백질은 리포솜의 외층 내에 캡슐화된다. 일부 경우에, 리포솜은 양이온성 리포솜이다.
- [0125] 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 의약으로서 사용하기 위해 고려된다. 투여는 상이한 방식, 예컨대 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 국소 또는 피내 투여에 의해 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여 경로는 요법의 종류 및 약학 조성물에 함유되는 화합물의 종류에 의존한다. 투여 요법은 주치의 및 기타 임상적 요인에 의해 결정될 것이다. 임의의 환자에 대한 용량은 환자의 몸집, 신체 표면적, 나이, 성별, 투여될 특정 화합물, 투여시간 및 경로, 요법의 종류, 일반적인 건강 및 동시에 투여될 다른 약물을 포함하는 여러 요인에 의존한다. "유효량"은 질환의 경과 및 증증도에 영향을 끼쳐 그러한 병리의 감소 또는 완화를 초래하기에 충분한 활성 성분의 양을 지칭하며 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 본 개시의 BCMA 결합제는 주 1회 빈도로 최대 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 경우에, 용량은 약 1 ng/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1 ng/kg 내지 약 10 ng/kg, 약 5 ng/kg 내지 약 15 ng/kg, 약 12 ng/kg 내지 약 20 ng/kg, 약 18 ng/kg 내지 약 30 ng/kg, 약 25 ng/kg 내

지 약 50 ng/kg, 약 35 ng/kg 내지 약 60 ng/kg, 약 45 ng/kg 내지 약 70 ng/kg, 약 65 ng/kg 내지 약 85 ng/kg, 약 80 ng/kg 내지 약 1  $\mu$ g/kg, 약 0.5  $\mu$ g/kg 내지 약 5  $\mu$ g/kg, 약 2  $\mu$ g/kg 내지 약 10  $\mu$ g/kg, 약 7  $\mu$ g/kg 내지 약 15  $\mu$ g/kg, 약 12  $\mu$ g/kg 내지 약 25  $\mu$ g/kg, 약 20  $\mu$ g/kg 내지 약 50  $\mu$ g/kg, 약 35  $\mu$ g/kg 내지 약 70  $\mu$ g/kg, 약 45  $\mu$ g/kg 내지 약 80  $\mu$ g/kg, 약 65  $\mu$ g/kg 내지 약 90  $\mu$ g/kg, 약 85  $\mu$ g/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.095 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 일부 경우에, 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.2 mg/kg; 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.45 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.75 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 6 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 7 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 8 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 9 mg/kg, 또는 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 약 매일보다 적게, 격일, 1일 1회 미만, 주 2회, 매주, 7일에 1회, 2주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회이다. 일부 경우에, 투여 빈도는 매주이다. 일부 경우에, 투여 빈도는 매주이고 용량은 최대 10 mg/kg이다. 일부 경우에, 투여 기간은 약 1일 내지 약 4주 이상이다.

[0127] **치료 방법**

[0128] 일부 실시양태에서, 본원에는 BCMA 결합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, 면역계의 자극이 필요한 개체의 면역계를 자극하는 방법 및 용도가 또한 제공된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질의 투여는 표적 항원을 발현하는 세포에 대한 세포독성을 유도 및/또는 지속시킨다. 일부 경우에, 표적 항원을 발현하는 세포는 암 또는 종양 세포, 또는 전이성 암 또는 종양 세포인 말단 분화된 B 세포이다.

[0129] 본원에는, BCMA와 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료가 필요한 개체에게 BCMA 결합 단백질 또는 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질을 포함하는 다중특이적 결합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, BCMA와 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 방법 및 용도가 또한 제공된다.

[0130] BCMA와 연관된 질환, 장애 또는 병태는 B 세포 계열의 암 또는 전이를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0131] 본 개시의 BCMA 결합 단백질에 의해 치료, 예방 또는 관리될 수 있는 암 및 이들을 사용하는 방법은 원발성 암 또는 전이성 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0132] 이러한 백혈병의 예는 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 만성 골수성 백혈병(CML) 뿐만 아니라 다수의 덜 흔한 유형, 예컨대, 털세포 백혈병(HCL), T-세포 전립프구성 백혈병(T-PLL), 큰 과립 림프구성 백혈병 및 성인 T-세포 백혈병 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치료될 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 아형은 전구체 B 급성 림프모구성 백혈병, 전구체 T 급성 림프모구성 백혈병, 버킷 백혈병 및 급성 이중표현형 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치료될 만성 림프구성 백혈병(CLL) 아형은 B-세포 전립프구성 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치료될 급성 골수성 백혈병(AML) 아형은 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병 및 급성 거대모구성 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치료될 만성 골수형성 백혈병(CML) 아형은 만성 골수단핵구성 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0133] 본 발명의 방법으로 치료될 림프종의 예는 호지킨 질환, 비호지킨 병, 또는 임의의 아유형의 림프종을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0134] 이러한 다발성 골수종의 예는, 예컨대 증상이 없는(smoldering) 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골다공증성 골수종 등을 포함하는 뼈 또는 다른 조직의 다발성 골수종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0135] 이러한 장애의 검토를 위해, 문헌(Fishman *et al.*, 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America)을 참조한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는" 또는 "치료된"은 목적이 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환을 늦추거나(감소시키거나) 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻는 것인 치료적 처치를 지칭한다. 본원에 기재된 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 증상의 경감; 병태, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 병태, 장애 또는 질환의 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환의 발병 지연 또는 진행 지연; 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선; 및 병태, 장애 또는 질환의 감지할 수 있거나 감지할 수 없는 완화(부분 또는 전체). 또는 증진 또는 개선을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 유도해 내는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되

는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "치료된"은 예방 조치를 지칭하며, 여기서 목적은, 예컨대 질환에 걸리기 쉬운 사람(예컨대, 유방암과 같은 질환에 대한 유전적 마커를 갖는 개체)에서, 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환의 발병을 지연시키거나 중증도를 감소시키는 것이다.

[0137]

본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 특정한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 작용제와 조합하여 투여된다. 작용제는 항체, 소분자(예컨대, 화학치료제), 호르몬(스테로이드, 펩티드 등)을 포함하는 요법, 방사선요법( $\gamma$ -선, X-선, 및/또는 방사성 동위원소의 지시된 전달, 마이크로파, UV 방사선 등), 유전자 요법(예컨대, 안티센스, 레트로바이러스 요법 등) 및 다른 면역요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 항설사제, 항구토제, 진통제, 오피오이드 및/또는 비스테로이드성 소염제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 항암제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 약학 조성물 및 투여 형태 및 키트를 포함하여 본 개시의 다양한 실시양태에서 사용될 수 있는 항암제의 비제한적인 예는 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나아제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비갈루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부숴판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿰; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르볼로졸; 에스루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴론; 포스트리에신 나트륨; 켐시타빈; 켐시타빈 히드로클로라이드; 히드록시 우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토프린; 메토타렉세이트; 메토타렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스퍼; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 페르포스파미드; 피보브로만; 피포솔판; 피록산트론 히드로클로라이드; 폴리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포프린; 테니포시드; 테록시론; 테스톨락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 투볼로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈줄리딘 술페이트; 빈줄리딘 술페이트; 보로졸; चेनी플라틴; 지노스타틴; 조루비신 히드로클로라이드를 포함한다. 항암 약물의 다른 예는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관형성 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐렉스; 등쪽화 차단 형태형성 단백질-1; 항안드로젠, 전립선 암종; 항에스트로젠; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 유전자 조절제; 아포토시스 조절제; 아퓨린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 테아미나아제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1;

악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 바카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비스아지리디닐스페르민; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 술폰아미드; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리콕스 IL-2; 카페스타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복사미도트리아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골 유래된 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나아제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴놀살린 술폰아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤프레타스타틴 A4; 콤프레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜탄트라퀴논; 시클로플라탐; 시페마이신; 시타라빈 옥스포에이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클릭시맙; 데시타빈; 데히드로디텐닌 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍스포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지쿠온; 디텐닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔, 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 둘라세트론; 독시플루리딘; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 엠셀렌; 에코무스틴; 에텔포신; 에드레콜로맘; 에플로르니틴; 엘레벤; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 유사체; 에스트로겐 효능제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스포에이트; 엑세메스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스탐; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 히드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 쟈시타빈; 글루타티온 억제제; 햅솔팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비스아세트아미드; 히페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미다조아크리돈; 이미퀴모드; 면역자극 펩티드; 인슐린 유사 성장 인자-I 수용체 억제제; 인터페론 효능제; 인터페론; 인터류킨; 요오벤구안; 요오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스탐; 렌티난 술폰에이트; 랩톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드 + 에스트로겐 + 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친지성 이당류 펩티드; 친지성 백금 화합물; 리소클리나미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; HMG-CoA 리덕타제 억제제(예컨대, 제한 없이, 로바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 스타틴, 심바스타틴, 및 아토르바스타틴); 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해성 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스틴; 미스매치된 이중 가닥 RNA; 미토구아존; 미톨락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스틴; 모노클로날 항체, 인간 용모막 고나도트로핀; 모노포스포릴 지질 A + 미오박테리움 세포벽 sk; 모피다몰; 다중 약제 내성 유전자 억제제; 다중 종양 억제제 1 기반 요법; 머스타드 항암제; 미카페록시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤자미드; 나파렐린; 나그레스틴; 날록손 + 펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스탐; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 중성 엔도펩티다제; 닐루타미드; 니사마이신; 산화질소 조정제; 니트록시드 항산화제; 니트롤린; 06-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 시토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리술폰에이트 나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 페르플루브론; 페르포스파미드; 페틸릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A 기반 면역 조정제; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제, 미세조류; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라제 억제제; 퍼퓨린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 탈메틸화된 레텔립틴; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티나미드; 로글레티미드; 로히투킨; 로무르티드; 로퀴니맥스; 루비기논 B1; 루복실; 사핀골; 사인토포; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스틴; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유도된 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 신호 전달 조정제; 단일쇄 항원 결합 단백질; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로카프테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 술폰올; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피레노텐틴; 스펀기스타틴 1; 스쿠알라민; 줄기세포 억제

제; 줄기세포 분열 억제제; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술피노신; 초활성 혈관형성 장 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 나트륨; 테가푸르; 텔루라피릴리움; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테모졸로미드; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 효능제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오피류린; 티라과자민; 티타노센 비클로리드; 톱센틴; 토레미펜; 분화전능성 줄기세포 인자; 해독 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리스리빈; 트리메트렉세이트; 트립토텐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니맥스; 비노 생식동 유래된 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐빈; 빈살틴; 비탁신(Vitaxin)®; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라머를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가 항암제는 5-플루오로우라실 및 류코보린이다. 이들 두 작용제는 탈리도미드 및 토포이소머라제 억제제를 사용하는 방법에 사용될 때 특히 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 항-BCMA 단일 도메인 결합 단백질은 켄시타빈과 조합하여 사용된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 BCMA 결합 단백질은 수술 전, 중 또는 후에 투여된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 항암제는 삼중특이적 단백질에 임의의 적합한 수단을 통해 접합된다.

#### [0140] BCMA 발현의 검출 방법 및 BCMA 연관된 암의 진단 방법

[0141] 본 개시의 또 다른 실시양태에 따라, 시험관내 또는 생체내에서 BCMA의 발현을 검출하기 위한 키트가 제공된다. 키트는 상기 BCMA 결합 단백질(예컨대, 표지된 항-BCMA 단일 도메인 항체 또는 그의 항원 결합 단편), 및 표지를 검출하기 위한 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 형광 표지, 효소 표지, 방사성 표지, 핵자기 공명 활성 표지, 발광 표지, 및 발색단 표지로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0142] 일부 경우에, BCMA 발현은 생물학적 샘플에서 검출된다. 샘플은 생검, 부검, 및 병리학적 표본으로부터의 조직을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 또한 조직 절편, 예컨대 조직학적 목적을 위해 취한 냉동 절편을 포함한다. 생물학적 샘플은 체액, 예컨대 혈액, 혈청, 혈장, 가래, 척수액 또는 소변을 추가로 포함한다. 생물학적 샘플은 전형적으로 포유동물, 예컨대 인간 또는 비인간 영장류로부터 수득된다.

[0143] 한 실시양태에서, 대상체로부터의 샘플을 본원에 개시된 항-BCMA 단일 도메인 항체와 접촉시키고 샘플에 대한 단일 도메인 항체의 결합을 검출함으로써 대상체가 암을 갖는지 여부를 결정하는 방법이 제공된다. 대조군 샘플에 대한 항체의 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체의 결합의 증가는 대상체가 암을 갖는 것으로 식별한다.

[0144] 다른 실시양태에서, 암으로 진단된 대상체로부터의 샘플을 본원에 개시된 항-BCMA 단일 도메인 항체와 접촉시키고; 샘플에 대한 항체의 결합을 검출함으로써 대상체에서 암의 진단을 확인하는 방법이 제공된다. 대조군 샘플에 대한 항체의 결합과 비교하여 샘플에 대한 항체의 결합의 증가는 대상체에서 암의 진단을 입증한다.

[0145] 개시된 방법의 일부 예에서, 단일 도메인 항체는 직접적으로 표지된다.

[0146] 일부 예에서, 방법은 단일 도메인 항체에 특이적으로 결합하는 제2 항체를 샘플과 접촉시키는 단계; 및 제2 항체의 결합을 검출하는 단계를 추가로 포함한다. 대조군 샘플에 대한 제2 항체의 결합과 비교하여 샘플에 대한 제2 항체의 결합의 증가는 대상체에서 암을 검출하거나 대상체에서 암의 진단을 입증한다.

[0147] 일부 경우에, 암은 림프종, 백혈병 또는 다발성 골수종이다.

[0148] 일부 예에서, 대조군 샘플은 암이 없는 대상체의 샘플이다. 특정 예에서, 샘플은 혈액 또는 조직 샘플이다.

[0149] 일부 경우에, BCMA에 결합하는(예컨대 특이적으로 결합하는) 항체는 검출 가능한 표지로 직접적으로 표지된다. 다른 실시양태에서, BCMA에 결합하는(예컨대, 특이적으로 결합하는) 항체(1차 항체)는 표지되지 않으며, BCMA에 특이적으로 결합하는 항체에 결합할 수 있는 2차 항체 또는 다른 분자가 표지된다. 2차 항체는 1차 항체의 특정 중 및 부위에 특이적으로 결합할 수 있도록 선택된다. 예컨대, 1차 항체가 라마 IgG인 경우, 2차 항체는 항-라마-IgG일 수 있다. 항체에 결합할 수 있는 다른 분자는, 제한 없이, 단백질 A 및 단백질 G를 포함하며, 이들 둘 다 상업적으로 이용 가능하다. 항체 또는 2차 항체에 적합한 표지는 상기 기재되어 있으며, 다양한 효소, 보결 분자단, 형광 물질, 발광 물질, 자성 물질 및 방사성 물질을 포함한다. 적합한 효소의 비제한적 예는 서양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함한다. 적합한 보결 분자단의 비제한적인 예는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함한다. 적합한 형광 물질의 비제한적인

에는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린을 포함한다. 비제한적인 예시적인 발광 물질은 루미놀이오; 비제한적인 예시적인 자성체는 가돌리늄이오, 비제한적인 예시적인 방사성 표지는 125I, 131I, 35S 또는 3H를 포함한다.

[0150] 대안적인 실시양태에서, BCMA는 검출 가능한 물질로 표지된 BCMA 표준물질 및 BCMA에 특이적으로 결합하는 비표지된 항체를 이용하는 경쟁 면역검정에 의해 생물학적 샘플에서 검정될 수 있다. 이 검정에서, 생물학적 샘플, 표지된 BCMA 표준물질 및 BCMA에 특이적으로 결합하는 항체가 조합되고 비표지된 항체에 결합된 표지된 BCMA 표준물질의 양이 결정된다. 생물학적 샘플에서 BCMA의 양은 BCMA에 특이적으로 결합하는 항체에 결합된 표지된 BCMA 표준물질의 양에 반비례한다.

[0151] 본원에 개시된 면역검정 및 방법은 많은 목적에 이용될 수 있다. 한 실시양태에서, BCMA에 특이적으로 결합하는 항체는 세포 배양물 내 세포에서 BCMA의 생성을 검출하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 생물학적 샘플, 예컨대 조직 샘플, 또는 혈액 또는 혈청 샘플에서 BCMA의 양을 검출하는 데 사용될 수 있다. 일부 예에서, BCMA는 세포 표면 BCMA이다. 다른 예에서, BCMA는 가용성 BCMA(예컨대, 세포 배양 상청액 내 BCMA 또는 혈액 또는 혈청 샘플과 같은 체액 샘플 내 가용성 BCMA)이다.

[0152] 한 실시양태에서, 생물학적 샘플, 예컨대 혈액 샘플 또는 조직 샘플에서 BCMA를 검출하기 위한 키트가 제공된다. 예컨대, 대상체에서 암 진단을 입증하기 위해, 조직학적 검사를 위한 조직 샘플을 수득하기 위해 생검을 수행할 수 있다. 대안적으로, 가용성 BCMA 단백질 또는 단편의 존재를 검출하기 위해 혈액 샘플을 수득할 수 있다. 폴리펩티드를 검출하기 위한 키트는 전형적으로 BCMA에 특이적으로 결합하는, 본 개시에 따른 단일 도메인 항체를 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 항체 단편, 예컨대 scFv 단편, VH 도메인, 또는 Fab가 키트에 포함된다. 추가의 실시양태에서, 항체는 (예컨대, 형광, 방사성 또는 효소 표지로) 표지된다.

[0153] 한 실시양태에서, 키트는 BCMA에 결합하는 항체의 사용 방법을 밝히는 설명 자료를 포함한다. 설명 자료는 전자 형태(예컨대, 컴퓨터 디스켓 또는 콤팩트 디스크)로 작성되거나 시각적(예컨대 비디오 파일)일 수 있거나 전자적 네트워크를 통해서, 예컨대 인터넷, 월드 와이드 웹, 인트라넷, 또는 다른 네트워크를 통해 제공된다. 키트는 또한 키트가 설계된 특정 적용을 용이하게 하기 위해 추가 구성 요소를 포함할 수 있다. 따라서, 예컨대, 키트는 표지(예컨대, 효소 표지용 효소 기질, 형광 표지를 검출하기 위한 필터 세트, 2차 항체와 같은 적절한 2차 표지 등)을 검출하는 수단을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 특정 방법의 실시예에 일상적으로 사용되는 완충제 및 다른 시약을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 키트 및 적절한 내용은 당업자에게 잘 공지되어 있다.

[0154] 한 실시양태에서, 진단 키트는 면역검정을 포함한다. 면역검정의 세부사항은 사용되는 특정 형식에 따라 달라질 수 있지만, 생물학적 샘플에서 BCMA를 검출하는 방법은 일반적으로 생물학적 샘플을 BCMA 폴리펩티드에 특이적으로 반응하는 항체와 면역학적 반응 조건 하에서 접촉시키는 단계를 포함한다. 항체는 면역학적 반응 조건 하에서 특이적으로 결합하여 면역 복합체를 형성하고, 면역 복합체(결합된 항체)의 존재가 직접적으로 또는 간접적으로 검출된다.

[0155] 세포 표면 마커의 존재 또는 부재를 결정하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예컨대, 항체는 효소, 자성 비드, 콜로이드성 자성 비드, 합텐, 플루오로크롬, 금속 화합물, 방사성 화합물 또는 약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 화합물에 접합될 수 있다. 항체는 또한 방사성면역검정(RIA), ELISA, 또는 면역조직화학 검정과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 면역검정에 사용될 수 있다. 항체는 또한 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 사용될 수 있다. FACS는 세포를 분리 또는 분류하기 위해 다른 더 정교한 수준의 검출 중에서 복수의 컬러 채널, 저각도 및 둔각 광 산란 검출 채널, 및 임피던스 채널을 사용한다(미국 특허 번호 5,061,620 참조). 본원에 개시된 바와 같이 BCMA에 결합하는 임의의 단일 도메인 항체가 이들 검정에 사용될 수 있다. 따라서, 항체는 ELISA, RIA, FACS, 조직 면역조직화학, 웨스턴 블롯 또는 면역침전을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상적인 면역검정에 사용될 수 있다.

## [0156] 실시예

[0157] 본 출원은 본 출원의 예시적인 실시양태로서 제공되는 하기의 비제한적인 실시예를 참조하여 더 잘 이해될 수 있다. 이하의 실시예는 실시양태를 보다 완전하게 설명하기 위해 제시되며, 본 출원의 넓은 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

## [0158] 실시예 1

[0159] TDCC(T 세포 의존적 세포 세포독성) 검정에서 BCMA를 발현하는 암 세포의 T 세포 사멸을 매개하기 위한 본 개시

의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 항-BCMA 삼중특이적 도메인 항체의 능력

단백질 생성

본 개시에 따른 BCMA 결합 단백질을 포함하는 BCMA 표적화 삼중특이적 분자의 서열을 리더 서열을 앞세우고 6x 히스티딘 태그(서열번호 471)가 뒤따르는 포유동물 발현 벡터 pcDNA 3.4(Invitrogen)에 클로닝하였다. Expi293 세포(Life Technologies A14527)를 Expi293 배지에서 0.2 내지 8 x 1e6개 세포/mL로 최적 성장 플라스크(Thomson)에서 현탁액으로 유지시켰다. 정제된 플라스미드 DNA를 Expi293 발현 시스템 키트(Life Technologies, A14635) 프로토콜에 따라 Expi293 세포로 트랜스펙션시키고, 트랜스펙션 후 4-6일 동안 유지시켰다. 트랜스펙션된 Expi293 세포로부터의 조건화된 배지에서 시험되는 예시적인 삼중특이적 단백질의 양을 단백질 A 팁을 갖는 옥테트 기기를 사용하고 표준 곡선을 위해 대조군 삼중특이적 단백질을 사용하여 정량하였다.

T 세포 의존적 세포 세포독성 검정

항-BCMA 단일 도메인 항체가 T 세포와 BCMA 발현 세포주 사이에 시냅스를 형성할 수 있고 T 세포가 BCMA 발현 세포주를 사멸시키게 하는지를 평가하기 위해 조건화된 배지의 적정을 TDCC 검정(T 세포 의존적 세포 세포독성 검정)에 추가하였다. 이 검정에서(Nazarian *et al.*, 2015. *J. Biomol. Screen.*, 20:519-27), T 세포 및 표적 암 세포주 세포를 384웰 플레이트에서 10:1 비율로 함께 혼합하고, 시험되는 다양한 양의 삼중특이적 단백질을 첨가하였다. 종양 세포주는 루시페라제 단백질을 발현하도록 조작되었다. 48시간 후, 남아있는 생존 가능한 종양 세포를 정량하기 위해, STEADY-GLO® 발광 검정(Promega)을 이용하였다.

이 실시예에서, 다발성 골수종 및 형질 세포 백혈병에 대한 시험관내 모델로서 역할을 하는 세포주인 EJM 세포가 사용되었다. EJM 세포의 생존력은 48시간 후에 측정된다. 삼중특이적 단백질은 T 세포 사멸을 매개하는 것으로 나타났다. 도 1은 음성 대조군과 비교하여 시험 단백질 01H08, 01F07, 02F02 및 BH253을 사용한 예시적인 세포 생존력 검정을 보여준다. 여러 다른 시험 삼중특이적 단백질의 TDCC 활성화에 대한 EC<sub>50</sub>이 하기 표 1에 열거되어 있다.

결합 친화도

본 연구에서는, 본 개시에 따른 BCMA 결합 단백질을 포함하는 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 인간 BCMA 단백질에 대한 결합 친화도 결정되었다. 친화도 측정은 표 1에 나열되어 있다.

표 1

여러 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 결합 친화도 및 TDCC 활성

| 구축물 명칭  | 인간<br>BCMA<br>K <sub>D</sub> (M) | TDCC EC50 (M) |
|---------|----------------------------------|---------------|
| 253BH10 | 2.77E-08                         | 5.29E-11      |
| 01H08   | 2.86E-09                         | 3.41E-13      |
| 01F07   | 4.18E-09                         | 7.02E-13      |
| 01H06   | ND                               | 1.00E-12      |
| 02G02   | 5.26E-09                         | 1.08E-12      |
| 02B05   | 5.39E-09                         | 1.22E-12      |
| 01C01   | 6.52E-09                         | 1.33E-12      |
| 02F02   | 6.73E-09                         | 1.36E-12      |
| 02E05   | 6.53E-09                         | 1.37E-12      |
| 01E08   | 5.56E-09                         | 1.50E-12      |
| 02C01   | 5.31E-09                         | 1.55E-12      |
| 02E06   | 6.31E-09                         | 1.57E-12      |
| 02B06   | 6.77E-09                         | 1.65E-12      |
| 02F04   | 6.75E-09                         | 1.72E-12      |
| 01G08   | 6.27E-09                         | 1.91E-12      |
| 02C06   | 6.90E-09                         | 1.95E-12      |
| 01H09   | 5.44E-09                         | 2.21E-12      |
| 01F04   | 6.55E-09                         | 2.21E-12      |
| 01D02   | 7.35E-09                         | 2.25E-12      |
| 02D11   | 6.71E-09                         | 2.35E-12      |
| 01A07   | 6.95E-09                         | 2.49E-12      |
| 02C03   | 7.09E-09                         | 2.52E-12      |
| 02F07   | 7.06E-09                         | 2.59E-12      |
| 01E04   | 7.29E-09                         | 2.67E-12      |
| 02H09   | 6.83E-09                         | 2.88E-12      |

[0167]

| 구축물 명칭 | 인간<br>BCMA<br>K <sub>D</sub> (M) | TDCC EC50 (M) |
|--------|----------------------------------|---------------|
| 01E03  | 6.36E-09                         | 2.98E-12      |
| 02F05  | 7.15E-09                         | 3.00E-12      |
| 01B05  | 6.52E-09                         | 3.01E-12      |
| 01C05  | 6.09E-09                         | 3.07E-12      |
| 02F12  | 7.76E-09                         | 3.14E-12      |
| 01H11  | 7.06E-09                         | 3.17E-12      |
| 02G06  | 7.50E-09                         | 3.39E-12      |
| 01E06  | 8.91E-09                         | 3.77E-12      |
| 01G11  | 9.70E-09                         | 3.98E-12      |
| 02A05  | 7.06E-09                         | 4.21E-12      |
| 01A08  | 1.17E-08                         | 4.25E-12      |
| 02G05  | 7.12E-09                         | 4.33E-12      |
| 01B09  | 1.12E-08                         | 5.27E-12      |
| 01G01  | 1.46E-08                         | 5.83E-12      |
| 01B06  | 9.10E-09                         | 6.97E-12      |
| 01F10  | 1.44E-08                         | 7.44E-12      |
| 01E05  | 1.17E-08                         | 1.08E-11      |
| 02G01  | 1.63E-08                         | 1.08E-11      |
| 01A06  | 1.58E-08                         | 1.10E-11      |
| 02B04  | 1.52E-08                         | 1.13E-11      |
| 01D06  | 1.49E-08                         | 1.35E-11      |
| 02B07  | 1.58E-08                         | 1.42E-11      |
| 02B11  | 1.33E-08                         | 1.44E-11      |
| 01H04  | 1.74E-08                         | 1.47E-11      |
| 01D03  | 2.09E-08                         | 1.49E-11      |
| 01A05  | 1.70E-08                         | 1.51E-11      |
| 02F11  | 2.00E-08                         | 1.52E-11      |
| 01D04  | 1.89E-08                         | 1.60E-11      |
| 01B04  | 1.86E-08                         | 1.61E-11      |

[0168]

| 구축물 명칭 | BCMA<br>K <sub>D</sub> (M) | TDCC EC50 (M) |
|--------|----------------------------|---------------|
| 02C05  | 1.56E-08                   | 1.62E-11      |
| 02E03  | 1.68E-08                   | 1.65E-11      |
| 01D05  | 1.78E-08                   | 1.66E-11      |
| 01C04  | 2.16E-08                   | 1.75E-11      |
| 01E07  | 1.99E-08                   | 1.92E-11      |
| 01G06  | 1.70E-08                   | 1.92E-11      |
| 02F06  | 2.19E-08                   | 1.93E-11      |
| 01B01  | 1.99E-08                   | 1.95E-11      |
| 01D07  | 1.93E-08                   | 1.96E-11      |
| 02A08  | 9.51E-09                   | 2.01E-11      |
| 01A02  | 2.15E-08                   | 2.18E-11      |
| 02G11  | 2.05E-08                   | 2.38E-11      |
| 01G04  | 1.17E-08                   | 2.41E-11      |
| 02F03  | 2.57E-08                   | 2.45E-11      |
| 01C06  | 1.88E-08                   | 2.51E-11      |
| 01A01  | 2.13E-08                   | 2.64E-11      |
| 01B12  | 2.07E-08                   | 2.73E-11      |
| 02A07  | 1.84E-08                   | 2.79E-11      |
| 02G08  | 1.80E-08                   | 2.86E-11      |
| 02E09  | 2.09E-08                   | 3.11E-11      |
| 02H06  | 2.33E-08                   | 3.19E-11      |
| 01H10  | 2.48E-08                   | 3.52E-11      |
| 01F05  | 1.67E-08                   | 3.72E-11      |
| 01C02  | 2.00E-08                   | 3.73E-11      |
| 02A04  | 1.76E-08                   | 3.82E-11      |
| 02H05  | 1.96E-08                   | 3.89E-11      |
| 02G09  | 3.44E-08                   | 3.96E-11      |
| 02D06  | 2.33E-08                   | 4.28E-11      |
| 02G07  | 1.93E-08                   | 4.46E-11      |

[0169]

| 구축물 명칭 | BCMA<br>K <sub>D</sub> (M) | TDCC EC50 (M) |
|--------|----------------------------|---------------|
| 01H05  | 2.74E-08                   | 4.54E-11      |
| 01C08  | 2.83E-08                   | 4.57E-11      |
| 01A03  | 3.08E-08                   | 4.61E-11      |
| 01A09  | 2.39E-08                   | 4.84E-11      |
| 02B01  | 2.14E-08                   | 5.18E-11      |
| 02H01  | 3.56E-08                   | 5.42E-11      |
| 02H04  | 3.11E-08                   | 5.99E-11      |
| 02A11  | 2.52E-08                   | 6.06E-11      |
| 01E10  | 1.85E-08                   | 6.23E-11      |
| 02D09  | 2.89E-08                   | 6.73E-11      |
| 01F08  | 2.14E-08                   | 7.12E-11      |
| 01F03  | 1.50E-08                   | 7.64E-11      |
| 02H11  | 2.75E-08                   | 7.75E-11      |
| 01C07  | 1.98E-08                   | 8.33E-11      |
| 01B08  | 2.56E-08                   | 8.76E-11      |
| 01B03  | 2.62E-08                   | 9.64E-11      |
| 01H01  | 3.59E-08                   | 1.18E-10      |
| 02B12  | 2.52E-08                   | 1.24E-10      |
| 01G10  | 4.19E-08                   | 1.43E-10      |
| 01A04  | 3.75E-08                   | 1.59E-10      |
| 01B07  | 4.39E-08                   | 1.74E-10      |
| 01C10  | 4.64E-08                   | 2.08E-10      |
| 01F02  | 4.13E-08                   | 2.25E-10      |
| 01B02  | 1.88E-08                   | 3.59E-10      |
| 01F12  | 4.05E-08                   | 3.92E-10      |
| 01G09  | 8.78E-08                   | 4.41E-10      |
| 01D10  | 5.39E-08                   | 4.53E-10      |
| 01F09  | 5.28E-08                   | 9.45E-10      |

ND: 결정되지 않음.

[0170]

[0171]

분자 01H08, 01F07, 01H06, 02G02, 02B05, 01C01, 02F02, 02E05, 01E08, 02C01, 02E06, 02B06, 02F04, 01G08, 02C06, 01H09, 01F04, 01D02, 02D11, 01A07, 02C03, 02F07, 01E04, 02H09, 01E03, 02F05, 01B05, 01C05, 02F12, 01H11, 02G06, 01E06, 01G11, 02A05, 01A08, 02G05, 01B09, 01G01, 01B06, 01F10, 01E05, 02G01, 01A06, 02B04, 01D06, 02B07, 02B11, 01H04, 01D03, 01A05, 02F11, 01D04, 01B04, 02C05, 02E03, 01D05, 01C04, 01E07, 01G06, 02F06, 01B01, 01D07, 02A08, 01A02, 02G11, 01G04, 02F03, 01C06, 01A01은 모 CDR인 253BH10를 갖는 분자와 비교하여 TDCC 효능이 적어도 2배 증가하고 또한 증가된 친화도를 나타낸다.

[0172]

분자 01H08, 01F07, 01H06, 02G02, 02B05, 01C01, 02F02, 02E05, 01E08, 02C01, 02E06, 02B06, 02F04, 01G08, 02C06, 01H09, 01F04, 01D02, 02D11, 01A07, 02C03, 02F07, 01E04, 02H09, 01E03, 02F05, 01B05, 01C05, 02F12, 01H11, 02G06, 01E06, 01G11, 02A05, 01A08, 02G05, 01B09는 모 CDR인 253BH10를 갖는 분자와 비교하여 TDCC 효능이 적어도 10배 증가하고 또한 증가된 친화도를 나타낸다.

[0173]

음성 대조군으로서 이들 검정에 포함된 항-GFP 삼중특이적 분자는 검출가능한 BCMA 결합을 갖지 않았으며 TDCC 검정에서 세포 생존력에 어떠한 효과도 갖지 않았다(데이터 나타내지 않음).

[0174]

실시예 2

[0175] Jeko1, MOLP8 및 OPM2 세포에 대한 본 개시에 따른 BCMA 결합 도메인을 포함하는 예시적인 정제된 삼중특이적 항원 결합 단백질의 결합 및 세포독성 활성을 평가하는 방법

[0176] 단백질 생성

[0177] 리더 서열을 앞세우고 6x 히스티딘 태그(서열번호 471)가 뒤따르는 본 개시에 따른 BCMA 결합 단백질을 포함하는 BCMA 표적화 삼중특이적 분자의 서열을, 지질 기반 시약 및 비선형 플라스미드 DNA가 세포 트랜스펙션에 대해 사용된다는 것을 제외하고는, 이전에 기재된 벡터 및 방법을 이용하여 발현시켰다(Running Deer and Allison, 2004. *Biotechnol Prog.* 20:880-9). 친화성 크로마토그래피, 이온 교환 및/또는 크기 배제 크로마토그래피를 이용하여 재조합 삼중특이적 단백질을 정제하였다. 이론적 흡광 계수 및 흡수 분광법을 이용하여 정제된 단백질을 정량하였다. 쿠마시 염색된 SDS-PAGE의 이미지는 단백질의 순도를 입증한다(도 2).

[0178] 세포독성 검정

[0179] 인간 T 세포 의존적 세포독성(TDCC) 검정을 이용하여 T 세포가 종양 세포를 사멸시키도록 하는 삼중특이적 분자를 포함하는 T 세포 인게이터(engater)의 능력을 측정하였다(Nazarian *et al.*, 2015. *J. Biomol. Screen.*, 20:519-27). 이 검정에서, T 세포 및 표적 암 세포주 세포를 384웰 플레이트에서 10:1 비율로 함께 혼합하고, 시험되는 다양한 양의 삼중특이적 단백질을 첨가한다. 종양 세포주는 루시페라제 단백질을 발현하도록 조작된다. 48시간 후, 남아있는 생존 가능한 종양 세포를 정량하기 위해, STEADY-GLO® 발광 검정(Promega)을 이용하였다.

[0180] 본 연구에서는, 항-BCMA 단일 도메인 항체가 T 세포와 BCMA 발현 Jeko1, MOLP8 및 OPM2 암 세포주 사이에 시냅스를 형성할 수 있는지를 평가하기 위해 정제된 단백질의 적정 농도를 TDCC 검정(T 세포 의존적 세포 세포독성 검정)에 추가하였다. Jeko1은 B 세포 림프종 세포주이다. MOLP-8은 골수종 세포주이다. OPM-2는 인간 골수종 세포주이다.

[0181] 세포의 생존력은 48시간 후에 측정되었다. 삼중특이적 단백질은 T 세포 사멸을 매개하는 것으로 나타났다. 도 3은 음성 대조군과 비교하여 시험 단백질을 사용한 예시적인 세포 생존력 검정을 보여준다. 여러 다른 시험 삼중특이적 단백질의 TDCC 활성에 대한 EC<sub>50</sub>이 하기 표 2에 열거되어 있다. 음성 대조군으로서 이들 검정에 포함된 항-GFP 삼중특이적 분자는 세포 생존력에 영향을 미치지 않았다(데이터는 나타나지 않음).

표 2

TriTAC 포맷의 선택 결합체 서열에 대한 3 개의 세포주의 TDCC EC<sub>50</sub> 값

| 구축물 명칭            | Jeko1 EC50 (M) | MOLP-8 EC50 (M) | OPM-2 EC50 (M) |
|-------------------|----------------|-----------------|----------------|
| BH2T TriTAC       | 3.2E-10        | 2.0E-10         | 1.6E-10        |
| 01F07 TriTAC      | 5.3E-12        | 1.5E-12         | 4.4E-12        |
| 01F07-M34Y TriTAC | 5.6E-12        | 1.5E-12         | 3.6E-12        |
| 01F07-M34G TriTAC | 9.0E-12        | 2.2E-12         | 5.6E-12        |
| 01G08 TriTAC      | 1.5E-11        | 2.5E-12         | 6.9E-12        |
| 01H08 TriTAC      | 4.0E-12        | 9.4E-13         | 3.1E-12        |
| 02B05 TriTAC      | 8.3E-12        | 2.5E-12         | 6.5E-12        |
| 02B06 TriTAC      | 1.1E-11        | 2.8E-12         | 9.7E-12        |
| 02E05 TriTAC      | 1.1E-11        | 3.3E-12         | 1.2E-11        |
| 02E06 TriTAC      | 9.1E-12        | 2.4E-12         | 7.4E-12        |
| 02F02 TriTAC      | 8.2E-12        | 3.5E-12         | 1.0E-11        |
| 02F04 TriTAC      | 1.0E-11        | 2.5E-12         | 7.3E-12        |
| 02G02 TriTAC      | 1.1E-11        | 2.8E-12         | 6.6E-12        |
| 02G02-M34Y TriTAC | 1.1E-11        | 5.6E-12         | 6.2E-12        |
| 02G02-M34G TriTAC | 1.2E-11        | 4.0E-12         | 7.1E-12        |

[0182]

[0183] 결합 친화도

[0184] 본 연구에서는, 본 개시에 따른 BCMA 결합 단백질을 포함하는 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 인간 BCMA 단백질에 대한 결합 친화도를 측정하였다.

**표 3**

본 개시에 따른 BCMA 결합 단백질을 포함하는 정제된 표적화 삼중특이적 단백질의 결합 친화도

| 구축물 명칭            | 인간 BCMA KD (M) |
|-------------------|----------------|
| 01F07-M34Y TriTAC | 3.0E-09        |
| 01F07-M34G TriTAC | 6.0E-09        |
| 02B05 TriTAC      | 6.0E-09        |
| 02G02-M34Y TriTAC | 5.0E-09        |
| 02G02-M34G TriTAC | 7.0E-09        |

[0185]

[0186] 실시예 3

[0187] 본 개시의 예시적인 항-BCMA 다중도메인 항체의 ADCC 활성

[0188] 이 연구는 본 개시의 예시적인 항체와 같은 서열 변형 또는 치환을 갖지 않는 모 라마 항-BCMA 항체와 비교하여 본 개시의 예시적인 항-BCMA 다중도메인 항체의 ADCC를 매개하는 능력을 결정하는 것에 관한 것이다. 두 항체는 추가 면역글로불린 Fc 도메인을 포함하는 다중도메인 단백질로서 발현된다.

[0189] 재료

[0190] 공여자의 혈액에서 백혈구성분을 채집하고, NK 세포를 Milteni AUTOMACS® Pro 음성 선별 시스템을 사용하여 세포 정제 그룹(Cell Purification Group)에 의해 백혈구팩으로부터 분리시킨다. NK 세포를 로커 상에서 4℃에서 밤새 유지시킨 후, 세척하고, 계수하고, ADCC 검정에 사용하기 위해 완전한 RPMI에  $4 \times 10^6$  개 세포/mL로 재현탁시켰다.

[0191] 표적물: BCMA 발현에 기초하여 종양 세포 표적물을 선택한다. 표적물을 세척하고 계수한다.  $6 \times 10^6$  개의 표적물을 완전한 RPMI에 재현탁시키고 37℃, 5% CO<sub>2</sub>에서 40분 동안 10 μM의 칼세인(Sigma # C1359-00UL 칼세인 am 4 mm, 무수 DMSO 중)의 최종 농도로 표지한다. 세포를 PBS에서 2회 세척하고, 완전한 RPMI에 재현탁시키고, 37℃, 5% CO<sub>2</sub>에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 표지 후, 표적 세포를 세척하고, 재계수하고, ADCC 검정에 이용하기 위해 완전한 RPMI에  $0.2 \times 10^6$  개 세포/mL로 재현탁시킨다.

[0192] 방법

[0193] 96웰 둥근 바닥 조직 배양 플레이트(Corning 3799)에서 ADCC 검정을 수행한다. 시험 단백질을 10% FCS를 함유하는 완전한 RPMI 1000 μL에 10 μL를 옮겨(1:10 희석) 20 μg/mL에서 0.0002 μg/mL로 적정한다. 10,000개 세포를 함유하도록 50 μL의 칼세인 표지된 표적물을 첨가한다. 표적 세포 및 예시적인 항-BCMA 단일 도메인 항체 또는 비교 항체를 포함하는 다양한 농도의 다중도메인 단백질을 4℃에서 40분 동안 인큐베이션한 다음, 100,000 개 세포를 함유하도록 50 μL의 NK 세포 이펙터를 첨가한다(10:1 E:T 비율). 배양물을 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션한 다음, 상청액을 뽑아내어, 왈라 빅터 II 1420 멀티라벨 HTS 계수기(Wallac Victor II 1420 Multilabel HTS counter)에서 485-535 nm에서 형광을 측정함으로써 칼세인 방출에 대해 검정한다. 100% 용해 값은 6개 웰의 표지된 표적물을 IGEPAL® 630 세제(웰당 3 μL)로 용해시켜 결정하고 자발적 용해 값은 표적물 단독으로부터의 상청액에서 형광을 측정하여 결정한다.

[0194] 통계 분석

[0195] 특이적 용해율(%)은 (샘플의 형광)-(자발적 용해 형광)/(100% 용해-자발적 용해 형광)로 정의된다. 자발적 용해

는 표적만을 함유하는 웰로 결정되고 100% 용해는 표적물을 IGEPAL CA 630 세제로 용해시킨 웰로 결정된다. 생 (raw) 데이터를 특이적 용해율(%)을 계산하는 식이 내장된 엑셀 스프레드시트에 입력하고 생성된 값을 그래픽 프로그램(GraphPad Prism)으로 옮겨 데이터를 곡선 피팅 그래프로 변환시킨다. 그래프패드에서 후속 분석(선형 회귀 계산)을 수행하여 EC<sub>50</sub> 값을 얻는다.

[0196] **실시예 4**

[0197] **본 개시의 예시적인 항-BCMA 단일 도메인 항체의 CDC 활성**

[0198] 암 세포에 대한 본 개시에 따른 예시적인 항-BCMA 단일 도메인 항체의 항-종양 활성을 평가하기 위해, 보체 공급원으로서 인간 혈청의 존재 하에 A431/H9 및 NCI-H226 세포 모델에서 세포독성 활성이 시험된다. 예시적인 항-BCMA 단일 도메인 항체는 Fc 도메인을 포함하는 다중도메인 단백질로서 발현된다.

[0199] 본 개시의 예시적인 항-BCMA 단일 도메인 항체를 포함하는 다중도메인 단백질은 암 세포주를 사멸시킴으로써 강력한 CDC 활성을 발휘하고, BCMA-음성 세포주에서 활성을 나타내지 않는다.

[0200] **실시예 5**

[0201] **이종이식 종양 모델**

[0202] 본 개시의 예시적인 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질인 02B05(서열 번호 383)를 이종이식 모델에서 평가하였다.

[0203] 제0일에, NCG 마우스에 RPMI-8226 세포를 피하로 접종하고, 또한 정상적인 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 복강내 이식하였다. 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질로의 처리도 또한 제0일에 시작되었다(qdx10)(10일 동안 1일 1 회). 투여 용량은 5 µg/kg, 50 µg/kg 또는 500 µg/kg의 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05, 또는 대조군으로서 비히클이었다. 종양 부피는 25일 동안 결정되었다. 도 29에 도시되는 바와 같이, 비히클 또는 저용량의 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)(5 µg/kg)로 처리된 마우스와 비교하여, 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)(50 µg/kg 또는 500 µg/kg)로 처리된 마우스에서 평균 종양 부피가 상당히 낮았다.

[0204] 제0일에, NCG 마우스에 Jeko 1 세포를 피하로 접종하고, 또한 정상적인 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 복강내 이식하였다. 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질로의 처리는 제3일에 시작되었다(qdx10)(10일 동안 1일 1 회). 투여 용량은 5 µg/kg, 50 µg/kg 또는 500 µg/kg의 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05, 또는 대조군으로서 비히클이었다. 종양 부피는 25일 동안 결정되었다. 도 30에 도시되는 바와 같이, 비히클 또는 저용량의 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)(5 µg/kg 또는 50 µg/kg)로 처리된 마우스와 비교하여, 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)(500 µg/kg)로 처리된 마우스에서 평균 종양 부피가 상당히 낮았다.

[0205] **실시예 6**

[0206] **본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질을 이용하여, 인간 및 시노물구스 BCMA, CD3ε 및 알부민에 대한 친화도 측정**

[0207] 이 연구의 목적은 인간 BCMA, 시노물구스 BCMA, 인간 CD3ε 시노물구스 CD3ε, 인간 알부민, 시노물구스 알부민, 및 마우스 알부민에 대한 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)(서열번호 383)의 친화도를 평가하는 것이었다. 친화도는 옥테트 기기를 사용하여 측정되었다. 이들 측정을 위해, 스트렙타비딘 팁에 먼저 2.5 nM 인간 BCMA-Fc, 2.5 nM 시노물구스 BCMA-Fc, 2.5 nM 인간 CD3ε Fc, 2.5 nM 시노물구스 CD3ε Fc, 50 nM 인간 혈청 알부민(HSA), 50 nM 시노물구스 혈청 알부민, 또는 50 nM 마우스 혈청 알부민을 로딩하였다. 이어서, 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05를 팁과 함께 인큐베이션하고, 연합 기간 후, 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)이 분리되도록 팁을 완충 용액으로 이동시켰다. 인간 및 시노물구스 BCMA 및 CD3ε에 대한 결합 친화도는 15 mg/ml 인간 혈청 알부민의 존재 하에 측정되었다. 이들 연구로부터 계산된 평균 K<sub>D</sub> 값은 표 4에 제공된다(n은 독립 측정의 수를 나타내고, n/d는 시험된 조건 하에서 검출된 결합이 없음을 나타냄). 인간 BCMA, 인간 CD3ε 시노물구스 CD3ε, 인간 혈청 알부민, 시노물구스 혈청 알부민, 및 마우스 혈청 알부민에 대한 결합이 검출되었다. 시험된 조건 하에서, 시노물구스 BCMA에 대한 결합은 검출되지 않았다.

표 4

본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질인

02B05의 단백질 리간드에 대해 측정된 K<sub>D</sub> 값

| 단백질<br>리간드 | 종     | K <sub>D</sub> (nM) | n |
|------------|-------|---------------------|---|
| BCMA       | 인간    | 2.4 ± 0.2           | 2 |
|            | 시노물구스 | n/d                 | 2 |
| CD3ε       | 인간    | 8 ± 1               | 2 |
|            | 시노물구스 | 7.8 ± 0.4           | 2 |
| 알부민        | 인간    | 6 ± 1               | 3 |
|            | 시노물구스 | 7.5                 | 1 |
|            | 마우스   | 76                  | 1 |

[0208]

[0209] 실시예 7

[0210] 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 인간 T 세포 결합 능력

[0211] 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질인 02B05(서열 번호 383)는 정제된 T 세포에 결합하는 그의 능력에 대해 시험되었다. 간단히, BCMA 삼중특이적 단백질 또는 포스페이트 완충염수(PBS)를 4 개의 상이한 이름의 인간 공여자로부터의 정제된 T 세포와 함께 인큐베이션하였다. 결합되지 않은 단백질을 세척한 후, T 세포를 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질에서 항-알부민 도메인을 인식하는 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) 647 접합된 항체와 함께 인큐베이션하였다. 이어서, T 세포를 유동 세포측정에 의해 분석하였다. 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질과 함께 인큐베이션된 인간 T 세포는 PBS와 함께 인큐베이션된 세포와 비교하여 알렉사 플루오르 647 염색과 연관된 주목할만한 쉬프트를 갖는다는 것이 관찰되었다. 결과가 도 4a, 4b, 4c, 및 4d에 도시되어 있다. 결론적으로, 이 연구는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질이 인간 T 세포에 결합할 수 있음을 나타내었다.

[0212] 실시예 8

[0213] BCMA 발현 세포에 결합하는 본 개시의 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 능력

[0214] 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05(서열번호 383)는 BCMA 발현 세포에 결합하는 그의 능력에 대해 시험되었다. 간략하게, 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질을 BCMA를 발현하는 세포주(NCI-H929; EJM; RPMI-8226; OPM2) 또는 BCMA가 결여된 세포주(NCI-H510A; DMS-153)와 함께 인큐베이션하였다. 이들 세포에서 BCMA RNA의 발현은 도 5a-f에 열거된 FPKM(백만 킬로베이스당 단편) 값으로 표시되며: RNA FPKM 값은 캔서 셀 라인 엔사이클로피디아(Cancer Cell Line Encyclopedia)(Broad Institute, 미국 메사추세츠주, 케임브리지)로부터의 것이다. 결합되지 않은 단백질을 세척한 후, 세포를 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질에서 항-알부민 도메인을 인식하는 알렉사 플루오르 647 접합된 항체와 함께 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 유동 세포측정에 의해 분석하였다. 음성 대조군으로서, 세포를 GFP를 표적화하는 삼중특이적 단백질과 함께 인큐베이션하였다. BCMA RNA를 발현하고 BCMA 삼중특이적 단백질과 함께 인큐베이션된 세포는 GFP 삼중특이적 단백질과 함께 인큐베이션된 세포와 비교하여 알렉사 플루오르 647 염색과 연관된 주목할만한 쉬프트를 가졌다(도 5a, 5b, 5d, 및 5e). 반면, BCMA RNA가 결여된 세포는 BCMA 삼중특이적 단백질 및 GFP 삼중특이적 단백질과 동등한 알렉사 플루오르 647 염색을 생성하였다(도 5c 및 5f). 따라서, 이 연구는 예시적인 BCMA 삼중특이적 항원 결합이 BCMA를 발현하는 세포에 선택적으로 결합할 수 있음을 나타내었다.

[0215] 실시예 9

[0216] BCMA를 발현하는 암 세포의 T 세포 사멸을 매개하는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 능력

[0217] 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 삼중특이적 단백질 02B05(서열번호 383)는 실시예 1에 기재된 바와 같은 표준 TDCC 검정을 이용하여 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 및 부재 하에 T 세포가 BCMA 발현 세포를 사멸시키게 하는 그의 능력에 대해 시험되었다. 예시적인 BCMA 삼중특이적 단백질은 항-알부민 도메인을 포함하기 때문에, 이 실험은 알부민에 결합하더라도 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질이 T 세포가 BCMA 발현 세포를 사멸시키게 하는 것을 막지 않는다는 것을 확인하기 위해 수행되었다. 5개의 BCMA 발현 세포주: EJM, Jeko, OPM2, MOLP8, 및 NCI-H929를 시험하였다. EJM 세포를 사용한 실험에 대한 대표적인 데이터는 도 6에 나타나 있다. 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 또는 부재 하에 예시적인 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질의 양이 증가함에 따라 EJM 세포의 생존력이 감소한 반면, GFP 표적화 삼중특이적 단백질은 세포 생존력에 영향을 미치지 않았다. 알부민의 존재 하에서, EJM 세포의 생존력을 감소시키기 위해 더 높은 농도의 BCMA 삼중특이적 단백질이 필요하였다. HSA의 부재 또는 존재 하에 EJM 세포 뿐만 아니라 Jeko, OPM2, MOL8 및 NCI-H929 세포에 대한 BCMA 삼중특이적 단백질에 의한 세포 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값이 표 5에 제공된다. 5개의 세포주 모두에서, 예시적인 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질은 T 세포가 HSA의 존재 하에서 표적 세포를 사멸시키도록 하였다.

표 5

5 개의 상이한 BCMA 발현 세포주에서 인간 혈청 알부민의 존재 또는 부재 하에 본 개시의 BCMA 결합 단백질의 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질에 대한 TDCC EC<sub>50</sub> 값

| 세포주      | HSA 부재 하에서의 EC <sub>50</sub> (pM) | HSA 존재 하에서의 EC <sub>50</sub> (pM) |
|----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| EJM      | 1.0                               | 53                                |
| Jeko     | 8.3                               | 662                               |
| OPM2     | 6.5                               | 328                               |
| MOLP8    | 2.5                               | 388                               |
| NCI-H929 | 6.7                               | 194                               |

[0218]

[0219] 실시예 10

[0220] 더 작은 표적 세포 대 이펙터 세포 비율을 사용하는, BCMA를 발현하는 암 세포의 T 세포 사멸을 매개하는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 능력

[0221] (실시예 1에 기재된 바와 같은) 표준 TDCC 검정에서, 10개의 이펙터 세포(T 세포)당 1개의 표적 세포(EJM 세포 또는 OPM2 세포)의 비율이 48시간 검정에 이용된다. 이 실험에서, 더 작은 표적 세포 대 이펙터 비율로 T 세포가 표적 세포를 사멸시키게 하기 위한 본 개시의 예시적인 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05(서열번호 383)의 능력을 시험하였다. 더 적은 이펙터 세포가 사용될 때 더 적은 사멸이 관찰될 것으로 예상되었다. 1:1, 1:3, 및 1:10의 표적물 대 이펙터 세포 비율을 사용하여 2개의 BCMA 발현 세포주인 EJM 및 OPM2를 시험하고, 15 mg/ml HSA의 존재 하에 실험을 수행하였다. GFP 표적화 삼중특이적 단백질을 음성 대조군으로 사용하였다. 이 실험으로부터의 데이터는 도 7(EJM 세포를 사용한 TDCC 검정) 및 도 8(OPM2 세포를 사용한 TDCC 검정)에 나타나 있다. 예상된 바와 같이, 표적 세포의 거의 완전한 사멸은 1:10의 표적물 대 이펙터 세포 비율로 관찰되었다. 이펙터 세포가 감소함에 따라 사멸 양이 감소되었다. 각 비율의 세포 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값이 표 6에 열거되어 있다(n/d는 EC<sub>50</sub> 값을 계산하기에 불충분한 사멸이 관찰되었음을 나타냄). 더 적은 이펙터 세포가 존재할 때 EC<sub>50</sub> 값이 증가하였다. 따라서, 예상된 바와 같이, 표적 세포에 대한 이펙터 세포의 수를 감소시키는 것은 BCMA 삼중특이적 단백질의 TDCC 활성을 감소시켰다.

표 6

다양한 표적 세포(EJM 세포) 대 이펙터 세포(T 세포) 비율에서 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)에 대한 TDCC EC<sub>50</sub> 값(15 mg/ml HSA의 존재 하에서 시험됨)

| 표적 세포:T 세포 비율 | EJM EC <sub>50</sub> (pM) | OPM2 EC <sub>50</sub> pM) |
|---------------|---------------------------|---------------------------|
| 1:10          | 154                       | 371                       |
| 1:3           | 523                       | 1896                      |
| 1:1           | 1147                      | n/d                       |

[0222]

[0223]

실시예 11

[0224]

시간 경과 연구에서, 더 작은 표적 세포 대 이펙터 세포 비율을 이용하는, BCMA를 발현하는 암 세포의 T 세포 사멸을 매개하는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 능력

[0225]

표준 TDCC 검정(실시예 1)에서, 10개의 이펙터 세포(T 세포)당 1개의 표적 세포의 비율이 48시간 검정에 사용된다. 이 실험에서, 시간 경과를 표적 세포(EJM 세포) 대 이펙터 세포(T 세포)의 1 대 1 비율을 이용하여 수행되었다. 시간이 지남에 따라 1 대 1의 비율이 표적 세포 사멸을 초래할 것으로 예상하였다. EJM 및 1:1의 표적물 대 이펙터 세포 비율을 이용하여 TDCC 검정을 수행하였으며, 실험은 15 mg/ml HSA의 존재 하에 수행하였다. GFP 표적화 삼중특이적 단백질을 음성 대조군으로 사용하였다. 예시적인 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질 및 15 mg/ml HSA, 또는 GFP 표적화 삼중특이적 단백질 및 15 mg/ml HSA의 존재 하에 표적 세포 및 이펙터 세포를 1:1 비율로 인큐베이션한 후 제1일, 제2일, 제3일 및 제4일에 표적 세포 생존력을 측정하였다. 제1일에는 표적 세포 사멸이 관찰되지 않았지만, 02B05 BCMA 삼중특이적-항원 결합 단백질로는 모든 다른 시점에서 사멸이 관찰되었으며, 사멸량은 시간이 지남에 따라 증가하였다(도 9). GFP 표적화 삼중특이적 단백질로는 표적 세포 사멸이 관찰되지 않았다. 각각의 날의 세포 사멸에 대해 계산된 EC<sub>50</sub> 값이 표 7에 제공된다(n/d는 EC<sub>50</sub> 값을 결정하기에 불충분한 사멸을 나타냄). 이 연구로부터, 예시적인 02B05 BCMA 삼중특이적 단백질은 더 적은 수의 이펙터 세포로 T 세포 사멸을 지시할 수 있지만, 보다 완전한 사멸을 달성하기 위해 더 많은 시간이 필요하다고 추단되었다.

표 7

다양한 시점에서 1 대 1의 표적 세포(EJM 세포) 대 이펙터 세포(T 세포) 비율로 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 함유하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)에 대한 TDCC EC<sub>50</sub> 값(15 mg/ml HSA의 존재 하에서 시험됨)

|       | EC <sub>50</sub> (pM) |
|-------|-----------------------|
| 제 1 일 | n/d                   |
| 제 2 일 | 1859                  |
| 제 3 일 | 1420                  |
| 제 4 일 | 1012                  |

[0226]

[0227]

실시예 12

[0228]

인간 T 세포가 BCMA 발현 세포를 사멸시키게 하는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 능력

[0229] 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 삼중 단백질 단백질 02B05(서열 번호 383)는 **실시예 1**에서 기재된 바와 같은 표준 TDCC 검정을 이용하여 15 mg/ml 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에서 4명의 상이한 이름의 인간 공여자로부터의 T 세포가 4개의 상이한 BCMA 발현 세포를 사멸시키게 하는 능력에 대해 시험되었다. BCMA 발현 세포주는 EJM, NCI-H929, OPM2, 및 RPMI8226이었다. 음성 대조군으로서, BCMA 발현이 결여된 2개의 세포주인 OVCAR8 및 NCI-H510A가 또한 TDCC 검정으로 시험되었다. 대조군 GFP 표적화 삼중특이적 단백질은 또한 음성 대조군으로 사용되었다. 4개의 BCMA 발현 세포주 및 4명의 T 세포 공여자 모두에서, 세포 생존력은 BCMA 삼중특이적 단백질의 양이 증가함에 따라 감소하였으나 GFP 삼중특이적 단백질은 그렇지 않았다 (**도 10, 11, 12 및 13**). 세포 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값이 **표 8**에 제공된다. 예시적인 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질은 BCMA 발현이 결여된 세포주를 사멸시키지 않았다(**도 14 및 15**). 따라서, 예시적인 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질은 다수의 공여자로부터의 T 세포가 다양한 BCMA 발현 세포주를 사멸시키게 할 수 있는 것으로 추론되었다.

**표 8**

15 mg/ml HSA의 존재 하에서 4개의 BCMA 발현 세포주 및 4명의 T 세포 공여자를 사용하는 TDCC 검정으로부터의 예시적인 BCMA 삼중특이적 단백질 EC<sub>50</sub> 값

|        | EC <sub>50</sub> (pM) |      |          |     |
|--------|-----------------------|------|----------|-----|
|        | H929                  | OPM2 | RPMI8226 | EJM |
| 공여자 02 | 169                   | 250  | 275      | 151 |
| 공여자 35 | 113                   | 199  | 371      | 121 |
| 공여자 81 | 124                   | 265  | 211      | 143 |
| 공여자 86 | 239                   | 416  | 543      | 191 |

[0230]

[0231] **실시예 13**

[0232] 시노물구스 T 세포가 BCMA 발현 세포를 사멸시키게 하는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 능력

[0233] 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05(서열 번호 383)는 15 mg/ml 인간 혈청 알부민(HSA)의 존재 하에 시노물구스 원숭이로부터의 T 세포가 BCMA 발현 세포를 사멸시키게 하는 능력에 대해 시험되었다. 실험 조건은 시노물구스 원숭이로부터 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 T 세포의 공급원으로 사용하는 것을 제외하고는 **실시예 1**에 기재된 것과 동일하였다. 2개의 BCMA 발현 세포주인 RPMI8226 및 NCI-H929를 시험하였다. **도 16 및 17**에 도시된 바와 같이, BCMA 삼중특이적 단백질은 시노물구스 PBMC에 존재하는 T 세포가 2개의 BCMA 발현 세포주를 사멸시키게 할 수 있었다. 세포 사멸에 대한 EC<sub>50</sub> 값이 **표 9**에 열거되어 있다. GFP 삼중특이적 단백질은 BCMA 발현 세포의 생존력에 영향을 미치지 않았다. 따라서, (**실시예 6**에 나타난 바와 같이) 시노물구스 CD3 ε에 결합할 수 있는 BCMA 발현 삼중특이적 단백질은 시노물구스 T 세포가 인간 BCMA를 발현하는 세포를 사멸시키게 할 수 있다.

표 9

15 mg/ml HSA 의 존재 하에서 2 개의 세포주 및 2 마리의 시노물구스 PMBC 공여자를  
사용하는 TDCC 검정으로부터의 BCMA 삼중특이적 단백질 EC<sub>50</sub> 값

|          | EC <sub>50</sub> (pM) |          |
|----------|-----------------------|----------|
|          | RPMI8226              | NCI-H929 |
| 공여자 G322 | 3654                  | 1258     |
| 공여자 GA33 | 1003                  | 288      |

[0234]

[0235]

실시예 14

[0236]

**T 세포 활성화의 유도를 매개하는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질**

[0237]

본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05(서열 번호 383)는 BCMA 발현 세포의 존재 하에 T 세포를 활성화시키는 능력에 대해 시험되었다. BCMA 발현 세포주는 EJM, OPM2 및 RPMI8226이었다. 음성 대조군으로서, BCMA 발현이 결여된 2개의 세포주인 OVCAR8 및 NCI-H510A가 또한 포함되었다. T 세포는 4명의 상이한 이름의 인간 공여자로부터 획득되었다. 검정은 96웰 포맷에 적합하고 15 mg/ml HSA 의 존재 하에 수행되는 것을 제외하고는 **실시예 1**에 기재된 바와 같은 표준 TDCC 검정 조건을 이용하여 검정을 설정하였다. 48시간 검정 후, T 세포의 표면 상에서 T 세포 활성화 바이오마커 CD25 및 CD69의 발현을 측정하기 위해 유동 세포측정을 이용하여 T 세포 활성화를 평가하였다. 예시적인 02B05 BCMA 삼중특이적 항원 결합 단백질의 농도가 증가함에 따라, BCMA 발현 세포와 공동배양될 때 T 세포 상에서 CD69 및 CD25의 증가된 발현이 관찰되었다(**도 18-23**). 따라서, 관찰된 상호작용은 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 내의 BCMA 결합 서열의 상호작용에 의존적이었으며, 대조군 GFP 삼중특이적 단백질(**도 18-23**) 또는 BCMA 발현이 없는 표적 세포(**도 24-27**)로는 활성화가 거의 또는 전혀 관찰되지 않았다. 따라서, 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질은 BCMA 발현 세포를 함유하는 공동배양물에서 T 세포를 활성화시켰다. 이 결론은 추가 데이터에 의해 강화된다. 예컨대, 시토키인인 TNF α의 발현은 증가하는 농도의 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 또는 음성 대조군 GFP 삼중특이적 단백질로 처리된 T 세포와 BCMA 발현 표적 세포의 공동배양물로부터 수집된 배지에서 측정되었다. 공동배양은 15 mg/ml HSA가 보충된 (실시예 1에 기재된 바와 같은) 표준 TDCC 검정 조건을 사용하여 설정되었다. TNF α는 전기화학발광 검정(Meso Scale Discovery)을 이용하여 측정되었다. TNF α 발현의 강력한 유도는 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05(서열번호 383)로 관찰되었으며 GFP 삼중특이적 단백질로는 관찰되지 않았다(**도 28**). 이 결과는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질이 BCMA 발현 세포를 함유하는 공동배양물 중의 T 세포를 활성화시킨다는 것을 추가로 지지한다.

[0238]

실시예 15

[0239]

**본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 약동학**

[0240]

시노물구스 원숭이에게 단일 정맥내 용량의 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질(02B05)(서열번호 383)을 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 또는 1 mg/kg으로 투여하였다. 투여 그룹당 2 마리의 동물이 포함되었다. 투여 후, 혈청 샘플을 수집하고 2개의 상이한 전기화학발광 검정에 의해 분석하였다. 하나의 검정은 포획 시약으로서 비오틴화된 CD3 ε 을 사용하였으며 세포 태그 부착된 BCMA로 검출되었다(기능적 검정으로 지칭됨). 또 다른 검정은 포획 시약으로서 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05(서열번호 383)의 항-알부민 도메인을 인식하는 비오틴화된 항체를 사용하였으며, 검출 시약으로서 본 개시의 BCMA 결합 단백질을 포함하는 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질의 항-CD3 결합 도메인을 인식하는 세포 태그 부착된 항체(즉, 항-이디오타입 항체)를 사용하였다. 전기화학발광 검정의 결과가 **도 31**에 플로팅되어 있다. **도 31**에 도시되는 바와 같이, 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질은 투여 후 504시간 후에도 시노물구스 혈청 샘플에서 검출되었다. 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질은 세포 태그 부착된 BCMA(**도 31**에서 용어 "기능적"을 사용하여 표지된 라인) 및 항-이디오타입 항체(**도 31**에서 용어 "항-이디오타입"을 사용하여 표지된 라인) 둘 다를 사용하여 확인되었다.

[0241] 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질이 T 세포가 BCMA 발현 EJM 세포를 사멸시키게 하는 능력을 보유한다는 것을 확인하기 위해, 생체내 투여 후, 168시간 시점으로부터의 혈청 샘플을 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질에 노출되지 않은 시노물구스 원숭이로부터의 16.7% 혈청의 존재 하에 (실시예 1에 기재된 바와 같은) TDCC 검정으로 시험하고, 전기화학발광 검정을 이용하여 측정된 단백질 농도를 사용하여 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질을 적정하였다(도 32). 본 개시의BCMA 결합 단백질을 포함하는 새로 회석된 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질 02B05(서열번호 383)를 168시간에 시험 시노물구스 원숭이로부터 수집된 BCMA 삼중특이적 단백질과 비교하였다. GFP 삼중특이적 단백질을 음성 대조군으로 포함하였다. 이 연구는 시험 시노물구스 원숭이 혈청으로부터 수집된 예시적인 BCMA 표적화 삼중특이적 단백질이 새로 회석된 단백질과 동일한 활성을 가졌고, 혈청 샘플 중의 단백질이 T 세포가 BCMA 발현 EJM 세포를 사멸시키게 하는 능력을 보유함을 입증하였다.

[0242] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 설명되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변형, 변경 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않으면서 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기의 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고 이들 청구범위의 범위 내의 방법 및 구조 및 그 등가물이 그에 의해 포함되도록 의도된다.

서열표

| 서열번호 | 설명        | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.   | 예시적인 CDR1 | X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> PX <sub>8</sub> G (여기서, X <sub>1</sub> 은 T 또는 S이고; X <sub>2</sub> 는 N, D, 또는 S이고; X <sub>3</sub> 은 I, D, Q, H, V, 또는 E이고; X <sub>4</sub> 는 F, S, E, A, T, M, V, I, D, Q, P, R, 또는 G이고; X <sub>5</sub> 는 S, M, R, or N이고; X <sub>6</sub> 은 I, K, S, T, R, E, D, N, V, H, L, A, Q, 또는 G이고; X <sub>7</sub> 은 S, T, Y, R, 또는 N이고; X <sub>8</sub> 은 M, G, 또는 Y이다) |
| 2.   | 예시적인 CDR2 | AIX <sub>9</sub> GX <sub>10</sub> X <sub>11</sub> TX <sub>12</sub> YADSVK (여기서, X <sub>9</sub> 는 H, N, 또는 S이고; X <sub>10</sub> 은 F, G, K, R, P, D, Q, H, E, N, T, S, A, I, L, 또는 V이고; X <sub>11</sub> 은 S, Q, E, T, K, 또는 D이고; X <sub>12</sub> 는 L, V, I, F, Y, 또는 W이다)                                                                                                                                                                                               |
| 3.   | 예시적인 CDR3 | VPWGX <sub>13</sub> YHPX <sub>14</sub> X <sub>15</sub> VX <sub>16</sub> (여기서, X <sub>13</sub> 은 D, I, T, K, R, A, E, S, 또는 Y이고; X <sub>14</sub> 는 R, G, L, K, T, Q, S, 또는 N이고; X <sub>15</sub> 는 N, K, E, V, R, M, 또는 D이고; X <sub>16</sub> 은 Y, A, V, K, H, L, M, T, R, Q, C, S, 또는 N이다)                                                                                                                                                                              |
| 서열번호 | 명칭        | HCDR1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4.   | 01A01     | TDIFSISPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 5.   | 01A02     | TNIFSSSPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 6.   | 01A03     | TNIFSISPGG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 7.   | 01A04     | TNIFMISPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 8.   | 01A05     | TNIFSSSPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 9.   | 01A06     | TNIFSIRPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 10.  | 01A07     | TNISSISPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 11.  | 01A08     | TNIFSSSPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 12.  | 01A09     | TNIFSITPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 13.  | 01B01     | TNIPSISPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 14.  | 01B02     | TNITSISPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 15.  | 01B03     | TNIFSKSPMG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

[0243]

|     |       |            |
|-----|-------|------------|
| 16. | 01B04 | TNDFSISPMG |
| 17. | 01B05 | TNITSISPMG |
| 18. | 01B06 | TNIFSISPMG |
| 19. | 01B07 | TNIFSRSPMG |
| 20. | 01B08 | TNIESISPMG |
| 21. | 01B09 | SNIFSISPMG |
| 22. | 01B12 | TNIFSTSPMG |
| 23. | 01C01 | TNIVSISPMG |
| 24. | 01C02 | TNIESISPMG |
| 25. | 01C04 | TNIPSISPMG |
| 26. | 01C05 | TNIFSSSPMG |
| 27. | 01C06 | TNIFSISPMG |
| 28. | 01C07 | TNIFSIYPMG |
| 29. | 01C08 | TNIFSNSPMG |
| 30. | 01C10 | TNISSISPMG |
| 31. | 01D02 | TNIVSISPMG |
| 32. | 01D03 | TNIFSNSPMG |
| 33. | 01D04 | TNITSISPMG |
| 34. | 01D05 | TNIFSDSPMG |
| 35. | 01D06 | TNIFSRSPMG |
| 36. | 01D07 | TNIFSASPMG |
| 37. | 01D10 | TNIFSASPMG |
| 38. | 01E03 | TNITSISPMG |
| 39. | 01E04 | TNIASISPMG |
| 40. | 01E05 | TNIFSRSPMG |
| 41. | 01E06 | TNIFSLSPMG |
| 42. | 01E07 | TNIPSISPMG |
| 43. | 01E08 | TNIFSQSPMG |
| 44. | 01E10 | TNIESISPMG |
| 45. | 01F02 | TNIFSHSPMG |
| 46. | 01F03 | TNIFSESPMG |
| 47. | 01F04 | TNIDSISPMG |
| 48. | 01F05 | TNIFSSSPMG |
| 49. | 01F07 | TNIFSTSPMG |
| 50. | 01F08 | TNITSVSPMG |
| 51. | 01F09 | TNISSISPMG |
| 52. | 01F10 | SNIFSISPMG |
| 53. | 01F12 | TNIFRISPMG |
| 54. | 01G01 | TNIVSISPMG |
| 55. | 01G04 | TNIDSISPMG |

[0244]

|     |       |            |
|-----|-------|------------|
| 56. | 01G06 | TNIFSRSPMG |
| 57. | 01G08 | TNIQSIAPMG |
| 58. | 01G09 | TNIFNISPMP |
| 59. | 01G10 | TNEFSISPMP |
| 60. | 01G11 | TNIPSIAPMP |
| 61. | 01H01 | TNIGSIAPMP |
| 62. | 01H04 | TNIFSKSPMP |
| 63. | 01H05 | TNIFSIAPMP |
| 64. | 01H06 | TSDFSISPMP |
| 65. | 01H08 | TNIMSIAPMP |
| 66. | 01H09 | TNIMSIAPMP |
| 67. | 01H10 | TNIPSIAPMP |
| 68. | 01H11 | TNIFSTSPMP |
| 69. | 02A04 | TNIFSQSPMP |
| 70. | 02A05 | TNIASISPMP |
| 71. | 02A07 | TNIFSKSPMP |
| 72. | 02A08 | TNIFSRSPMP |
| 73. | 02A11 | TNHFSISPMP |
| 74. | 02B01 | TNIFSNSPMP |
| 75. | 02B04 | TNIFSTSPMP |
| 76. | 02B05 | TNIFSIAPYG |
| 77. | 02B06 | TNIFSNSPMP |
| 78. | 02B07 | TNIFSSSPMP |
| 79. | 02B11 | TNIVSIAPMP |
| 80. | 02B12 | TNISSISPMP |
| 81. | 02C01 | TNIISISPMP |
| 82. | 02C03 | TNIASISPMP |
| 83. | 02C05 | TNIFSESPMP |
| 84. | 02C06 | TNIFSTSPMP |
| 85. | 02D06 | TNISSISPMP |
| 86. | 02D09 | TNVVSIAPMP |
| 87. | 02D11 | TNEFSISPMP |
| 88. | 02E03 | TNIFSNSPMP |
| 89. | 02E05 | TNIFSRSPMP |
| 90. | 02E06 | TNIFSDSPMP |
| 91. | 02E09 | TNDFSISPMP |
| 92. | 02F02 | TNIFSKSPMP |
| 93. | 02F03 | TNIFSIAPMP |
| 94. | 02F04 | TNIFSSSPMP |
| 95. | 02F05 | TNIFSVSPMP |

[0245]

|             |            |                |
|-------------|------------|----------------|
| 96.         | 02F06      | TNIFSITPMG     |
| 97.         | 02F07      | TNIESISPMG     |
| 98.         | 02F11      | TNIFSTSPMG     |
| 99.         | 02F12      | TNIESISPMG     |
| 100.        | 02G01      | TNIFSINPMG     |
| 101.        | 02G02      | TNIFSITPMG     |
| 102.        | 02G05      | TNITSISPMG     |
| 103.        | 02G06      | TNIFSGSPMG     |
| 104.        | 02G07      | TNIFSITPMG     |
| 105.        | 02G08      | TNIDSISPMG     |
| 106.        | 02G09      | TNIFSDSPMG     |
| 107.        | 02G11      | TNIDSISPMG     |
| 108.        | 02H01      | TNIFSKSPMG     |
| 109.        | 02H04      | TNIFSVSPMG     |
| 110.        | 02H05      | TNQFSISPMG     |
| 111.        | 02H06      | TNIRSISPMG     |
| 112.        | 02H09      | TNIFSRSPMG     |
| 113.        | 02H11      | TNITSISPMG     |
| 114.        | 01F07-M34Y | TNIFSTSPYG     |
| 115.        | 01F01-M34G | TNIFSTSPGG     |
| 116.        | 02G02-M34Y | TNIFSITPYG     |
| 117.        | 02G02-M34G | TNIFSITPGG     |
| <b>서열번호</b> | <b>명칭</b>  | <b>CDR2</b>    |
| 118.        | 01A01      | AIHGGSTLYADSVK |
| 119.        | 01A02      | AINGFSTLYADSVK |
| 120.        | 01A03      | AIHGSSTLYADSVK |
| 121.        | 01A04      | AIHGDSTLYADSVK |
| 122.        | 01A05      | AIHGFSTLYADSVK |
| 123.        | 01A06      | AIHGFSTVYADSVK |
| 124.        | 01A07      | AIHGTSTLYADSVK |
| 125.        | 01A08      | AIHGESTLYADSVK |
| 126.        | 01A09      | AIHGRSTLYADSVK |
| 127.        | 01B01      | AIHGESTLYADSVK |
| 128.        | 01B02      | AISGFSTLYADSVK |
| 129.        | 01B03      | AIHGKSTLYADSVK |
| 130.        | 01B04      | AIHGKSTLYADSVK |
| 131.        | 01B05      | AIHGFETLYADSVK |
| 132.        | 01B06      | AIHGDSTLYADSVK |
| 133.        | 01B07      | AIHGNSTLYADSVK |
| 134.        | 01B08      | AIHGSSTLYADSVK |

[0246]

|      |       |                |
|------|-------|----------------|
| 135. | 01B09 | AIHGSSTLYADSVK |
| 136. | 01B12 | AIHGFQTLYADSVK |
| 137. | 01C01 | AIHGHSTLYADSVK |
| 138. | 01C02 | AIHGNSTLYADSVK |
| 139. | 01C04 | AIHGDSTLYADSVK |
| 140. | 01C05 | AIHGFSTLYADSVK |
| 141. | 01C06 | AIHGDSTLYADSVK |
| 142. | 01C07 | AIHGFSTYYADSVK |
| 143. | 01C08 | AIHGGSTLYADSVK |
| 144. | 01C10 | AIHGFSTLYADSVK |
| 145. | 01D02 | AIHGKSTLYADSVK |
| 146. | 01D03 | AIHGDSTLYADSVK |
| 147. | 01D04 | AIHGVSTLYADSVK |
| 148. | 01D05 | AIHGTSTLYADSVK |
| 149. | 01D06 | AIHGDSTLYADSVK |
| 150. | 01D07 | AIHGSSTLYADSVK |
| 151. | 01D10 | AIHGSSTLYADSVK |
| 152. | 01E03 | AIHGDSTLYADSVK |
| 153. | 01E04 | AIHGTSTLYADSVK |
| 154. | 01E05 | AIHGTSTLYADSVK |
| 155. | 01E06 | AIHGDSTLYADSVK |
| 156. | 01E07 | AIHGQSTLYADSVK |
| 157. | 01E08 | AIHGDSTLYADSVK |
| 158. | 01E10 | AIHGKSTLYADSVK |
| 159. | 01F02 | AIHGTSTLYADSVK |
| 160. | 01F03 | AIHGNSTLYADSVK |
| 161. | 01F04 | AIHGFQTLYADSVK |
| 162. | 01F05 | AIHGFSTWYADSVK |
| 163. | 01F07 | AIHGFSTIYADSVK |
| 164. | 01F08 | AIHGPSTLYADSVK |
| 165. | 01F09 | AIHGHSTLYADSVK |
| 166. | 01F10 | AIHGESTLYADSVK |
| 167. | 01F12 | AIHGDSTLYADSVK |
| 168. | 01G01 | AIHGDSTLYADSVK |
| 169. | 01G04 | AIHGNSTLYADSVK |
| 170. | 01G06 | AIHGFETLYADSVK |
| 171. | 01G08 | AIHGFETLYADSVK |
| 172. | 01G09 | AIHGFSTYYADSVK |
| 173. | 01G10 | AIHGLSTLYADSVK |
| 174. | 01G11 | AIHGASTLYADSVK |

[0247]

|      |       |                |
|------|-------|----------------|
| 175. | 01H01 | AIHQSTLYADSVK  |
| 176. | 01H04 | AIHQSTLYADSVK  |
| 177. | 01H05 | AIHGTSTLYADSVK |
| 178. | 01H06 | AIHGFSTLYADSVK |
| 179. | 01H08 | AIHGFSTVYADSVK |
| 180. | 01H09 | AIHGNSTLYADSVK |
| 181. | 01H10 | AIHGESTLYADSVK |
| 182. | 01H11 | AIHGFSTLYADSVK |
| 183. | 02A04 | AIHGKSTLYADSVK |
| 184. | 02A05 | AIHGKSTLYADSVK |
| 185. | 02A07 | AIHGNSTLYADSVK |
| 186. | 02A08 | AIHGESTLYADSVK |
| 187. | 02A11 | AIHGSSTLYADSVK |
| 188. | 02B01 | AIHGRSTLYADSVK |
| 189. | 02B04 | AIHGFSTLYADSVK |
| 190. | 02B05 | AIHGTSTLYADSVK |
| 191. | 02B06 | AIHGFSTLYADSVK |
| 192. | 02B07 | AIHGHSTLYADSVK |
| 193. | 02B11 | AIHGDSTLYADSVK |
| 194. | 02B12 | AIHGFDLYADSVK  |
| 195. | 02C01 | AIHGASTLYADSVK |
| 196. | 02C03 | AIHGSSTLYADSVK |
| 197. | 02C05 | AIHGFTLYADSVK  |
| 198. | 02C06 | AIHGTSTLYADSVK |
| 199. | 02D06 | AIHGFSTVYADSVK |
| 200. | 02D09 | AIHGKSTLYADSVK |
| 201. | 02D11 | AIHGESTLYADSVK |
| 202. | 02E03 | AIHGPSTLYADSVK |
| 203. | 02E05 | AIHGISTLYADSVK |
| 204. | 02E06 | AIHGFSTFYADSVK |
| 205. | 02E09 | AIHGGSTLYADSVK |
| 206. | 02F02 | AIHGSSTLYADSVK |
| 207. | 02F03 | AIHGSSTLYADSVK |
| 208. | 02F04 | AIHGFSTLYADSVK |
| 209. | 02F05 | AIHGNSTLYADSVK |
| 210. | 02F06 | AIHGESTLYADSVK |
| 211. | 02F07 | AIHGFSTLYADSVK |
| 212. | 02F11 | AIHGTSTLYADSVK |
| 213. | 02F12 | AIHGTSTLYADSVK |
| 214. | 02G01 | AIHGFDLYADSVK  |

[0248]

|             |            |                |
|-------------|------------|----------------|
| 215.        | 02G02      | AIHGASTLYADSVK |
| 216.        | 02G05      | AIHGNSTLYADSVK |
| 217.        | 02G06      | AIHGNSTLYADSVK |
| 218.        | 02G07      | AIHGESTLYADSVK |
| 219.        | 02G08      | AIHGESTLYADSVK |
| 220.        | 02G09      | AIHGFSTLYADSVK |
| 221.        | 02G11      | AIHGSSTLYADSVK |
| 222.        | 02H01      | AIHGSSTLYADSVK |
| 223.        | 02H04      | AIHGNSTLYADSVK |
| 224.        | 02H05      | AIHGKSTLYADSVK |
| 225.        | 02H06      | AIHGSSTLYADSVK |
| 226.        | 02H09      | AIHGSSTLYADSVK |
| 227.        | 02H11      | AIHGESTLYADSVK |
| 228.        | 01F07-M34Y | AIHGFSTIYADSVK |
| 229.        | 01F01-M34G | AIHGFSTIYADSVK |
| 230.        | 02G02-M34Y | AIHGASTLYADSVK |
| 231.        | 02G02-M34G | AIHGASTLYADSVK |
| <b>서열번호</b> | <b>명칭</b>  | <b>CDR3</b>    |
| 232.        | 01A01      | VPWGDYHPRNVA   |
| 233.        | 01A02      | VPWGDYHPRNVH   |
| 234.        | 01A03      | VPWGDYHPRNVY   |
| 235.        | 01A04      | VPWGRYHPRNVY   |
| 236.        | 01A05      | VPWGDYHPRNVY   |
| 237.        | 01A06      | VPWGDYHPRNVY   |
| 238.        | 01A07      | VPWGDYHPGNVY   |
| 239.        | 01A08      | VPWGDYHPRKVY   |
| 240.        | 01A09      | VPWGSYHPRNVY   |
| 241.        | 01B01      | VPWGDYHPRNVA   |
| 242.        | 01B02      | VPWGDYHPRNVY   |
| 243.        | 01B03      | VPWGDYHPRNVV   |
| 244.        | 01B04      | VPWGDYHPRNVK   |
| 245.        | 01B05      | VPWGDYHPGNVY   |
| 246.        | 01B06      | VPWGEYHPRNVY   |
| 247.        | 01B07      | VPWGIYHPRNVY   |
| 248.        | 01B08      | VPWGRYHPRNVY   |
| 249.        | 01B09      | VPWGDYHPGNVY   |
| 250.        | 01B12      | VPWGDYHPRNVV   |
| 251.        | 01C01      | VPWGDYHPGNVY   |
| 252.        | 01C02      | VPWGRYHPRNVY   |
| 253.        | 01C04      | VPWGDYHPRNVY   |

[0249]

|      |       |              |
|------|-------|--------------|
| 254. | 01C05 | VPWGDYHPGNVY |
| 255. | 01C06 | VPWGKYHPRNVY |
| 256. | 01C07 | VPWGSYHPRNVY |
| 257. | 01C08 | VPWGDYHPRNVH |
| 258. | 01C10 | VPWGYHPRNVY  |
| 259. | 01D02 | VPWGDYHPGNVY |
| 260. | 01D03 | VPWGDYHPRNVR |
| 261. | 01D04 | VPWGDYHPRNVQ |
| 262. | 01D05 | VPWGDYHPRNVY |
| 263. | 01D06 | VPWGDYHPRNVT |
| 264. | 01D07 | VPWGDYHPRNVN |
| 265. | 01D10 | VPWGRYHPRNVY |
| 266. | 01E03 | VPWGDYHPGNVY |
| 267. | 01E04 | VPWGDYHPGNVY |
| 268. | 01E05 | VPWGKYHPRNVY |
| 269. | 01E06 | VPWGDYHPRNVY |
| 270. | 01E07 | VPWGDYHPRNVQ |
| 271. | 01E08 | VPWGDYHPGNVC |
| 272. | 01E10 | VPWGDYHPRRVY |
| 273. | 01F02 | VPWGRYHPRNVY |
| 274. | 01F03 | VPWGTYHPRNVY |
| 275. | 01F04 | VPWGDYHPGNVY |
| 276. | 01F05 | VPWGRYHPRNVY |
| 277. | 01F07 | VPWGDYHPGNVY |
| 278. | 01F08 | VPWGDYHPTNVY |
| 279. | 01F09 | VPWGRYHPRNVY |
| 280. | 01F10 | VPWGDYHPRNVT |
| 281. | 01F12 | VPWGRYHPRNVY |
| 282. | 01G01 | VPWGDYHPRRVY |
| 283. | 01G04 | VPWGDYHPRMVY |
| 284. | 01G06 | VPWGDYHPRNVL |
| 285. | 01G08 | VPWGDYHPGNVY |
| 286. | 01G09 | VPWGRYHPRNVY |
| 287. | 01G10 | VPWGAYHPRNVY |
| 288. | 01G11 | VPWGDYHPRNVA |
| 289. | 01H01 | VPWGDYHPQNVY |
| 290. | 01H04 | VPWGDYHPRNVT |
| 291. | 01H05 | VPWGRYHPRNVY |
| 292. | 01H06 | VPWGDYHPGNVY |
| 293. | 01H08 | VPWGDYHPGNVY |

[0250]

|      |       |              |
|------|-------|--------------|
| 294. | 01H09 | VPWGDYHPGNVY |
| 295. | 01H10 | VPWGDYHPRNVY |
| 296. | 01H11 | VPWGDYHPGNVY |
| 297. | 02A04 | VPWGDYHPSNVY |
| 298. | 02A05 | VPWGDYHPGNVY |
| 299. | 02A07 | VPWGDYHPREVY |
| 300. | 02A08 | VPWGRYHPGNVY |
| 301. | 02A11 | VPWGDYHPRVVY |
| 302. | 02B01 | VPWGDYHPRNVM |
| 303. | 02B04 | VPWGDYHPLNVY |
| 304. | 02B05 | VPWGDYHPGNVY |
| 305. | 02B06 | VPWGDYHPGNVY |
| 306. | 02B07 | VPWGDYHPRNVT |
| 307. | 02B11 | VPWGDYHPRNVS |
| 308. | 02B12 | VPWGDYHPRNVY |
| 309. | 02C01 | VPWGDYHPGNVY |
| 310. | 02C03 | VPWGDYHPGNVY |
| 311. | 02C05 | VPWGDYHPRNVT |
| 312. | 02C06 | VPWGDYHPGNVY |
| 313. | 02D06 | VPWGRYHPRNVY |
| 314. | 02D09 | VPWGDYHPNNVY |
| 315. | 02D11 | VPWGDYHPGNVY |
| 316. | 02E03 | VPWGDYHPRNVT |
| 317. | 02E05 | VPWGDYHPGNVY |
| 318. | 02E06 | VPWGDYHPGNVY |
| 319. | 02E09 | VPWGDYHPRNVA |
| 320. | 02F02 | VPWGDYHPGNVY |
| 321. | 02F03 | VPWGDYHPKNVY |
| 322. | 02F04 | VPWGDYHPGNVY |
| 323. | 02F05 | VPWGKYHPRNVY |
| 324. | 02F06 | VPWGRYHPRNVY |
| 325. | 02F07 | VPWGDYHPGNVY |
| 326. | 02F11 | VPWGDYHPRNVQ |
| 327. | 02F12 | VPWGDYHPGNVY |
| 328. | 02G01 | VPWGDYHPRNVS |
| 329. | 02G02 | VPWGDYHPGNVY |
| 330. | 02G05 | VPWGDYHPGNVY |
| 331. | 02G06 | VPWGDYHPGNVY |
| 332. | 02G07 | VPWGDYHPRDVY |
| 333. | 02G08 | VPWGDYHPRNVT |

[0251]

|      |            |              |
|------|------------|--------------|
| 334. | 02G09      | VPWGDYHPRNVA |
| 335. | 02G11      | VPWGDYHPRNVT |
| 336. | 02H01      | VPWGDYHPRNVY |
| 337. | 02H04      | VPWGDYHPRNVY |
| 338. | 02H05      | VPWGDYHPRNVV |
| 339. | 02H06      | VPWGDYHPRNVV |
| 340. | 02H09      | VPWGDYHPRNVY |
| 341. | 02H11      | VPWGDYHPRNVY |
| 342. | 01F07-M34Y | VPWGDYHPRNVY |
| 343. | 01F01-M34G | VPWGDYHPRNVY |
| 344. | 02G02-M34Y | VPWGDYHPRNVY |
| 345. | 02G02-M34G | VPWGDYHPRNVY |

| 서열번호 | 구축물 명칭 | VHH 서열                                                                                                                                                                   |
|------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 346. | BH2T   | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSI <sub>1</sub> SPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 347. | 01A01  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTDIFS <sub>1</sub> SPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGGS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVAWG<br>QGTQVTVSS   |
| 348. | 02E09  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNDFS <sub>1</sub> SPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGGS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVAWG<br>QGTQVTVSS   |
| 349. | 01B03  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVVWG<br>QGTQVTVSS                |
| 350. | 01B04  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNDFS <sub>1</sub> SPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVKVG<br>QGTQVTVSS   |
| 351. | 02H05  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNQFS <sub>1</sub> SPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVVWG<br>QGTQVTVSS   |
| 352. | 01A02  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIINGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVHWG<br>QGTQVTVSS               |
| 353. | 01A05  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS                |
| 354. | 01B12  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGFQ<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVVWG<br>QGTQVTVSS                |
| 355. | 01G06  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGFE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVLWG<br>QGTQVTVSS                |
| 356. | 02C05  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSES <sub>1</sub> SPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGFT<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS |
| 357. | 02G09  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSDSPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVAWG<br>QGTQVTVSS                |
| 358. | 01C08  | EVQLVESGGGLVQFGRSLTSCAASTNIFSNS <sub>1</sub> SPMGWYRQAPGKQRELVA <sub>1</sub> AIHGGS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPE <sub>1</sub> DALYYCNKVPWGDYHPRNVHWG              |

[0252]

| 서열번호 | 구축물 명칭 | VHH 서열                                                                                                                        |
|------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |        | QGTQVTVSS                                                                                                                     |
| 359. | 02B01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGRS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVMWG<br>QGTQVTVSS |
| 360. | 02E03  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGPS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS |
| 361. | 01D03  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVRWG<br>QGTQVTVSS |
| 362. | 01D06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS |
| 363. | 01H04  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGQS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS |
| 364. | 02B07  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGHS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS |
| 365. | 01A08  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGES<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRKVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 366. | 01B07  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGIYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 367. | 01F03  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSESPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGTYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 368. | 02F05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSVSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWKGYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 369. | 02H04  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSVSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 370. | 02A07  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 371. | 01D05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSDSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 372. | 01E05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWKGYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 373. | 01F02  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSHSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 374. | 02C06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 375. | 02F11  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWG<br>QGTQVTVSS |
| 376. | 01E06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSLSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 377. | 01A03  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSCAASTNIFSI SPGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |

[0253]

| 서열번호 | 구축물 명칭 | VHH 서열                                                                                                                          |
|------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 378. | 02A11  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNHFSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 379. | 01D07  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIFSASPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 380. | 01D10  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIFSASPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 381. | 01A07  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNISSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 382. | 02F12  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIESISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 383. | 02B05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIFSISPYGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 384. | 01E04  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIASISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 385. | 02A05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIASISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 386. | 02C03  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIASISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 387. | 01E03  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNITSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 388. | 01H09  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIMSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 389. | 02G05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNITSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 390. | 01C01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIVSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGHS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 391. | 01D02  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIVSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 392. | 02D09  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNVVVISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPNNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 393. | 02C01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGAS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 394. | 02G02  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGAS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 395. | 01B05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNITSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 396. | 01G08  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTNIQSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 397. | 01H06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLLTSCAASTSDFSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFE                                                                         |

[0254]

| 서열번호 | 구축물 명칭 | VHH 서열                                                                                                                          |
|------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |        | TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS                                                            |
| 398. | 01F04  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIDISIPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 399. | 01H08  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIMISIPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 400. | 02F07  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIESIPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 401. | 01C05  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTARYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 402. | 02F04  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 403. | 02B06  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSNSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 404. | 01F07  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 405. | 02B04  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSTSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPLNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 406. | 01H11  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCVASTNIFSTSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 407. | 02E06  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSDSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGFS<br>TFYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 408. | 01E08  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSQSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVCWG<br>QGTQVTVSS |
| 409. | 02A04  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSQSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPSNVYWG<br>KGTQVTVSS |
| 410. | 02A08  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGGS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 411. | 02E05  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGIS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 412. | 02H09  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSRSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 413. | 02G06  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSGSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 414. | 01B09  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASSNIFSIIPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 415. | 02F03  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSIYPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHKNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 416. | 02F02  | EVQLVESGGGLVQPGRSITLSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGKQRELVAIIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG              |

[0255]

| 서열번호 | 구축물 명칭 | VHH 서열                                                                                                                            |
|------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |        | QGTQVTVSS                                                                                                                         |
| 417. | 02H01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSKSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS   |
| 418. | 01G10  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSL<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGAYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS   |
| 419. | 02D11  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNEFSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHFGNVYWG<br>QGTQVTVSS   |
| 420. | 01B01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWG<br>QGTQVTVSS  |
| 421. | 01G11  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGAS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVAWG<br>QGTQVTVSS  |
| 422. | 01H10  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 423. | 01C04  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 424. | 01D04  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGVS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWG<br>QGTQVTVSS  |
| 425. | 01E07  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIPISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGQS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVQWG<br>QGTQVTVSS  |
| 426. | 02B11  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVSWG<br>QGTQVTVSS  |
| 427. | 01F10  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASSNIFISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS  |
| 428. | 02G08  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS   |
| 429. | 02G11  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVTWG<br>QGTQVTVSS   |
| 430. | 02H06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIRISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVVWG<br>QGTQVTVSS  |
| 431. | 01B02  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGKQRELVAAISGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNEVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS   |
| 432. | 02H11  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSE<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS   |
| 433. | 01F08  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNITSVSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPTNVYWG<br>QGTQVTVSS   |
| 434. | 01H01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIGISISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGQS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHQPQNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 435. | 01E10  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGKS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRRVYWG                |

[0256]

| 서열번호 | 구축물 명칭 | VHH 서열                                                                                                                         |
|------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |        | QGTQVTVSS                                                                                                                      |
| 436. | 01G01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIVSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRRVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 437. | 01G04  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIDSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRMVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 438. | 01A04  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFMISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 439. | 01F12  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFRISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 440. | 01B06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGEYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 441. | 01C06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGDS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGKYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 442. | 01B08  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 443. | 01C02  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIESISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGNS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 444. | 01C10  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 445. | 01F09  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGHS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 446. | 02D06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 447. | 01A06  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSIRPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TVYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 448. | 01C07  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 449. | 01G09  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFNISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS  |
| 450. | 01F05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSSSPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TWYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 451. | 02B12  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNISSISPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFD<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 452. | 02G01  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSINPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFD<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRNVSWG<br>QGTQVTVSS |
| 453. | 01A09  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGSR<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGSYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |
| 454. | 01H05  | EVQLVESGGGLVQPGRSLTLSCAASTNIFSITPMGWYRQAPGKQRELVAAIHGTS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYMQNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS |

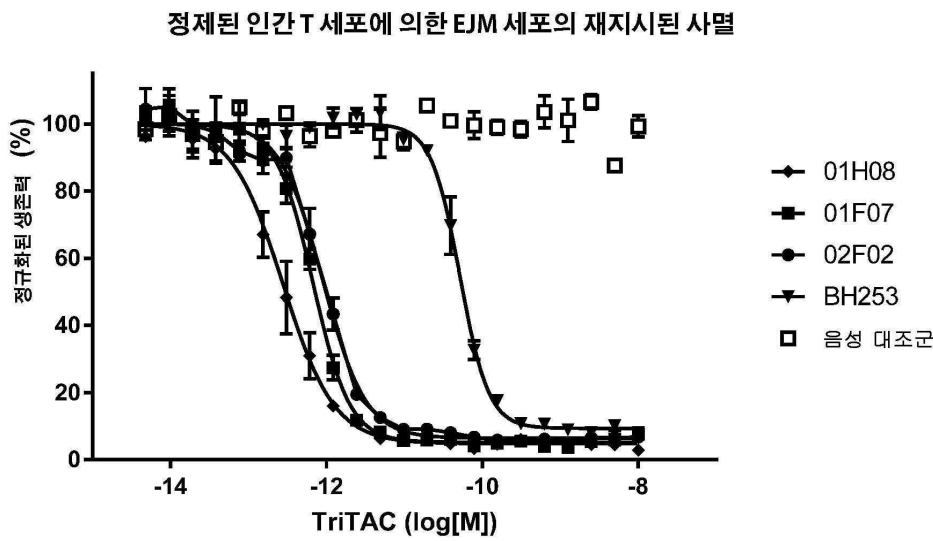
[0257]

| 서열번호 | 구축물 명칭                       | VHH 서열                                                                                                                                                                                             |
|------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 455. | 02F06                        | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLCAASTNIFSIPTMGWYRQAPGKQRELVAAIHGES<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGRYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS                                                                     |
| 456. | 02G07                        | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLCAASTNIFSIPTMGWYRQAPGKQRELVAAIHGES<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPRDVIYWG<br>QGTQVTVSS                                                                    |
| 457. | 01F07-<br>M34Y               | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLCAASTNIFSTSPYGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS                                                                     |
| 458. | 01F01-<br>M34G               | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLCAASTNIFSTSPGGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TIYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS                                                                     |
| 459. | 02G02-<br>M34Y               | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLCAASTNIFSIPTPYGWYRQAPGKQRELVAAIHGAS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS                                                                    |
| 460. | 02G02-<br>M34G               | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLCAASTNIFSIPTPGWYRQAPGKQRELVAAIHGAS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNKVPWGDYHPGNVYWG<br>QGTQVTVSS                                                                     |
| 461. | F1                           | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLCAAS                                                                                                                                                                          |
| 462. | F1                           | EVQLVESGGGLVQPGRSLTSLSCVAS                                                                                                                                                                         |
| 463. | F2                           | WYRQAPGKQRELVA                                                                                                                                                                                     |
| 464. | F3                           | GRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNK                                                                                                                                                                   |
| 465. | F3                           | GRFTISRDNAKNSIYLMNSLRPEDTALYYCNE                                                                                                                                                                   |
| 466. | F4                           | WGQGTQVTVSS                                                                                                                                                                                        |
| 467. | F4                           | WGKGTQVTVSS                                                                                                                                                                                        |
| 468. | 인간<br>BCMA                   | MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAI<br>LWTCGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRGTG<br>DEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCN<br>KSLPAALSATEIEKSISAR  |
| 469. | 류린<br>BCMA                   | MAQQCFHSEYFDSLHACKPCHLRCSNPPATCQPYCDPSVTSSVKGTYYTVLWIFL<br>GLTLVLSLALFTISFLLRKMNPALKDEPQSPGQLDGSAQLDKADTELTRIRAGD<br>DRIFFRSLEYTVEECTCEDCVKSKPKGSDHFFPLPAMEEGATILVTTKTGDYGN<br>SSVPTALQSVGMKPTHTTR |
| 470. | 시노물구스<br>BCMA                | MLQMARQCSQNEYFDSLHDCPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASMTNSVKGMNAIL<br>WTCLGLSLIISLAVFVLTFLLRKMSSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKGRGTGD<br>EIVLPRGLEYTVEECTCEDCIKNPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCN<br>SLSAALSVTEIEKSISAR   |
| 471. | 6x His<br>태그                 | His-His-His-His-His-His                                                                                                                                                                            |
| 472. | 253BH10<br>(라마 항-BCMA<br>항체) | QVQLVESGGGLVQPGESELRSLCAASTNIFSIPTMGWYRQAPGKQRELVAAIHGFS<br>TLYADSVKGRFTISRDNAKNTIYLMNSLKPEDTAVYYCNKVPWGDYHPRNVYWG<br>QGTQVTVSS                                                                    |
| 473. | 253BH10<br>CDR1              | TNIFSIPTMG                                                                                                                                                                                         |
| 474. | 253BH10<br>CDR2              | AIHGFSTLYADSVK                                                                                                                                                                                     |
| 475. | 253BH10<br>CDR3              | VPWGDYHPRNVY                                                                                                                                                                                       |

[0258]

도면

도면1

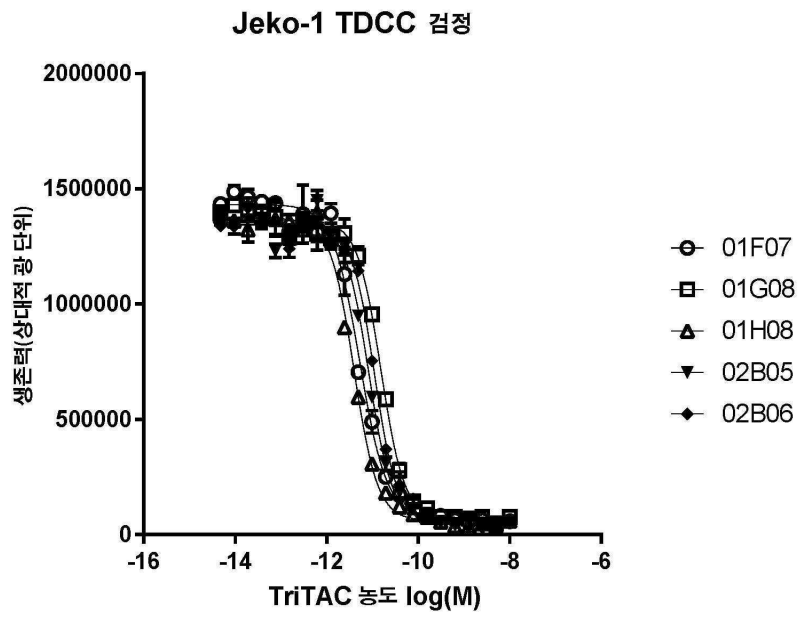


도면2

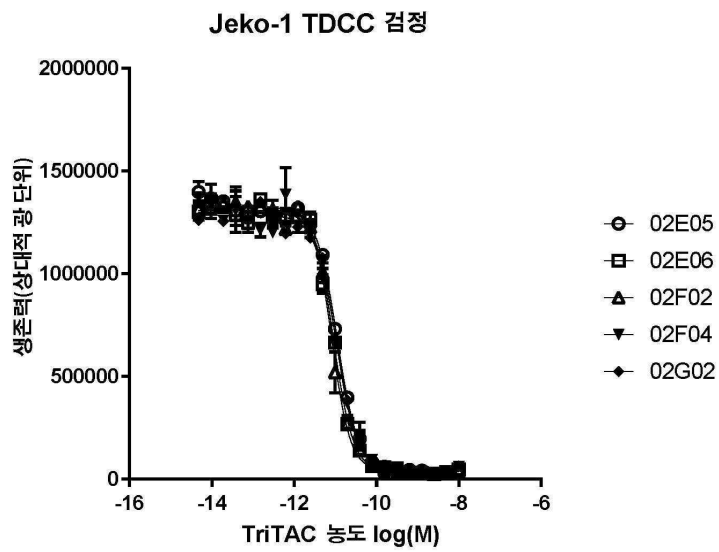


- 레인 1: 01F07-M34Y TriTAC 비환원됨  
 레인 2: 01F07-M34G-TriTAC 비환원됨  
 레인 3: 02B05 TriTAC 비환원됨  
 레인 4: 02G02-M34Y TriTAC 비환원됨  
 레인 5: 02G02 M34G TriTAC 비환원됨  
 레인 6: 광범위 SDS-PAGE 표준물질(Bio-Rad #1610317)  
 레인 7: 01F07-M34Y TriTAC 비환원됨  
 레인 8: 01F07-M34G-TriTAC 비환원됨  
 레인 9: 02B05 TriTAC 비환원됨  
 레인 10: 02G02-M34Y TriTAC 비환원됨  
 레인 11: 02G02 M34G TriTAC 비환원됨  
 레인 12: 광범위 SDS-PAGE 표준물질(Bio-Rad #1610317)

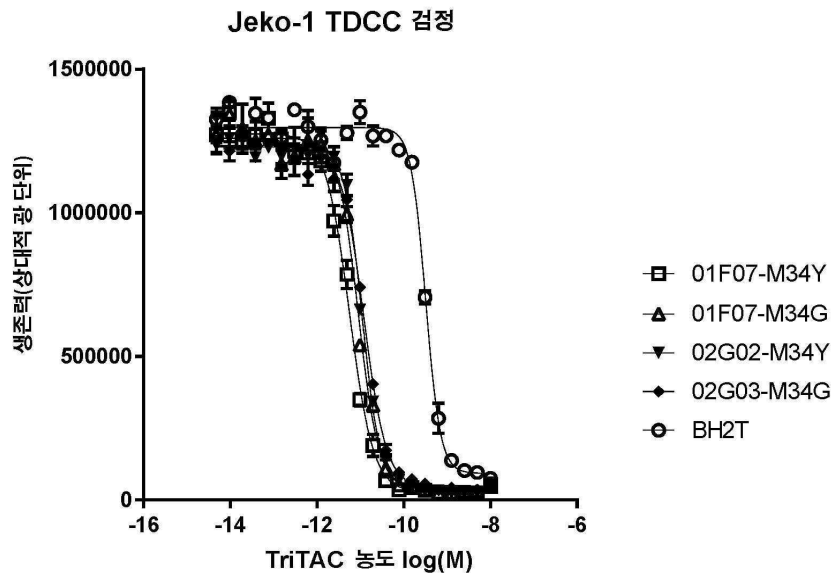
도면3a



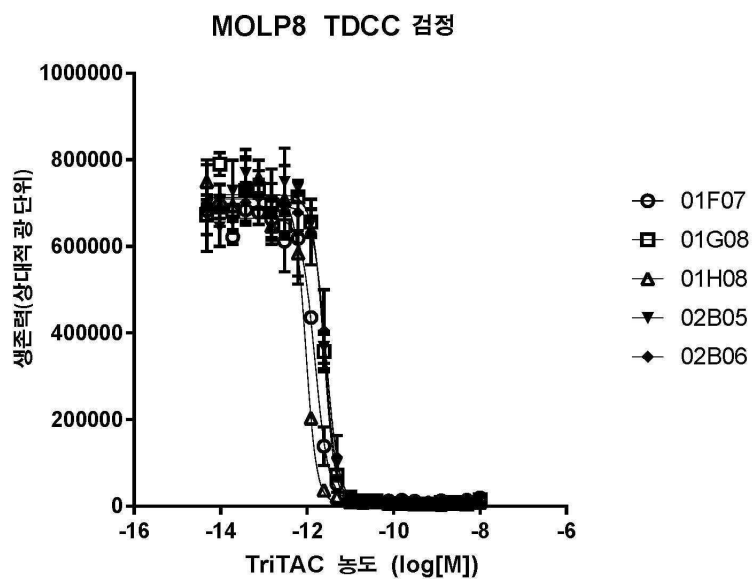
도면3b



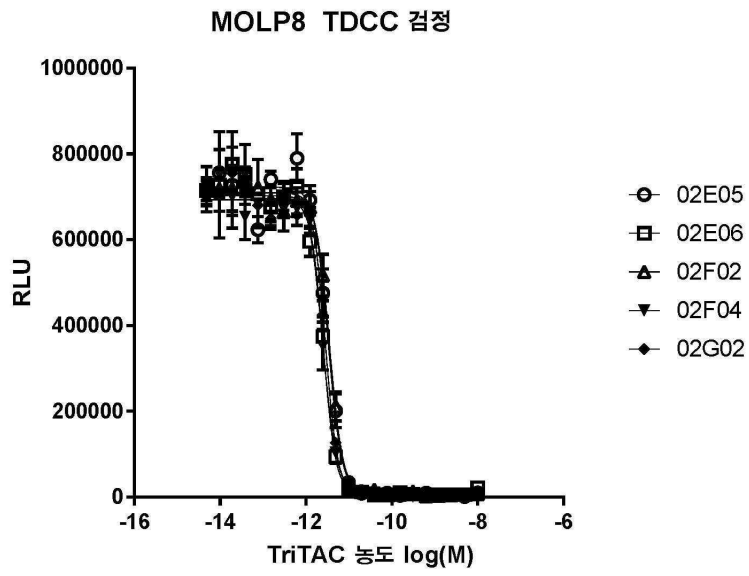
도면3c



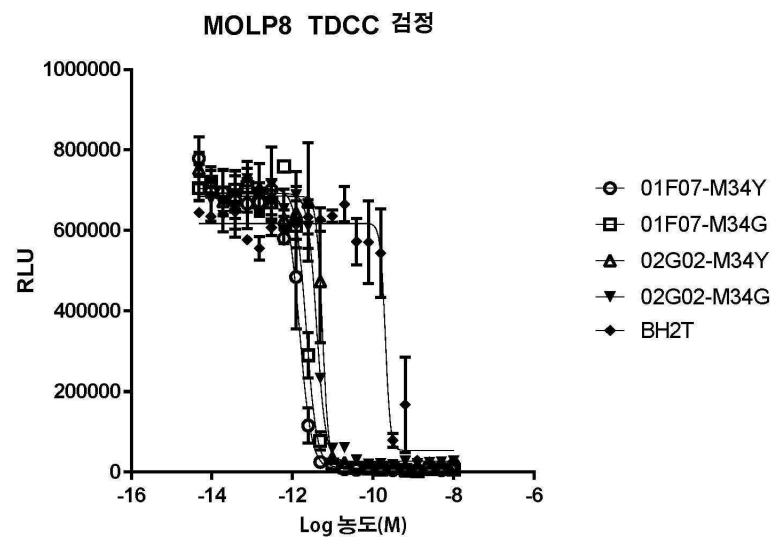
도면3d



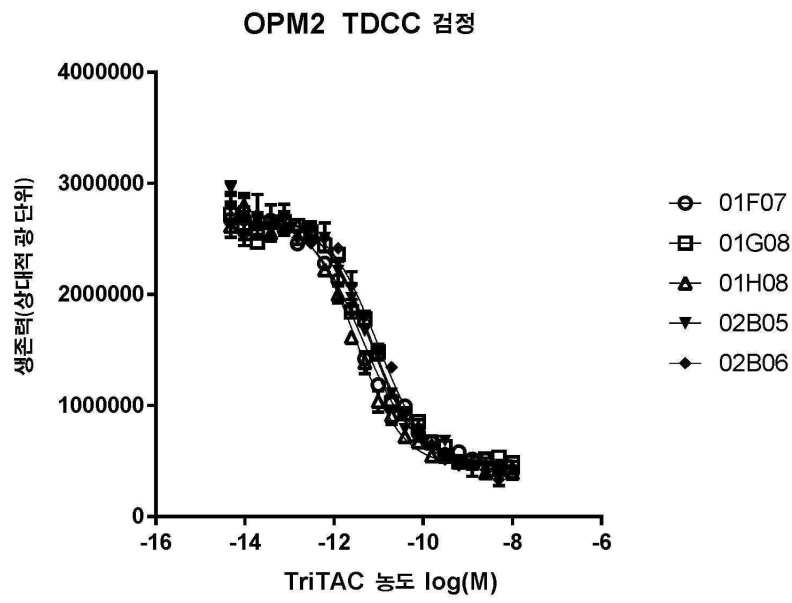
도면3e



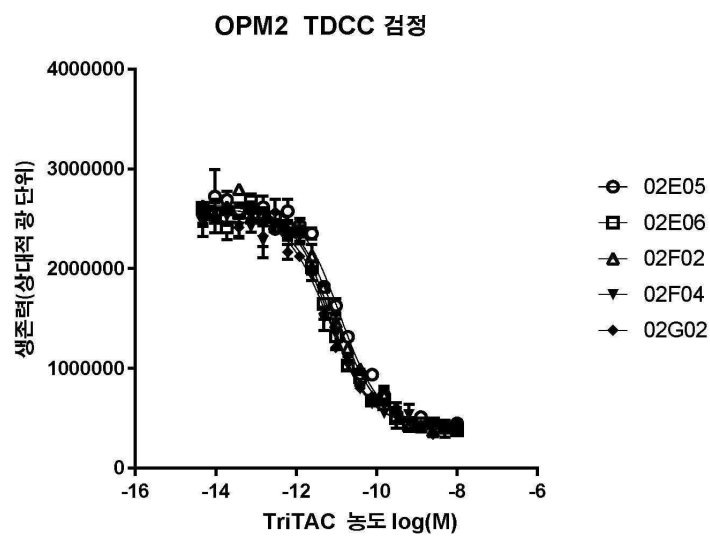
도면3f



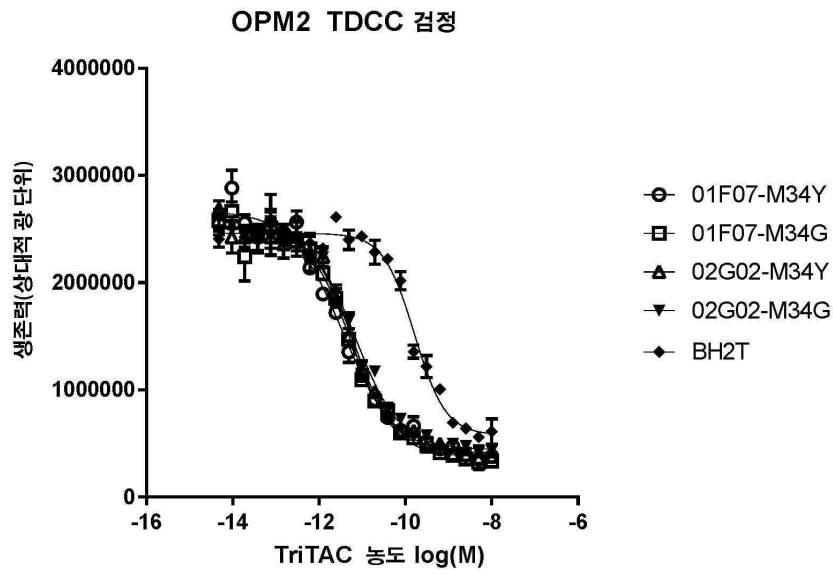
도면3g



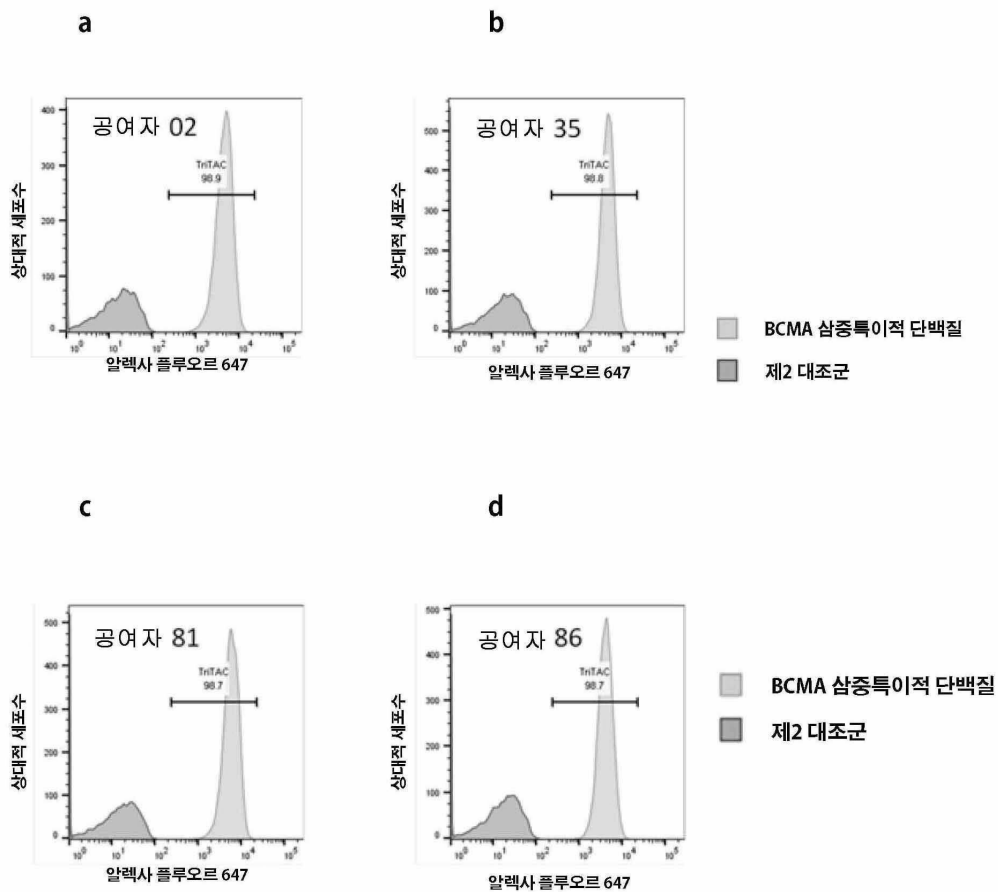
도면3h



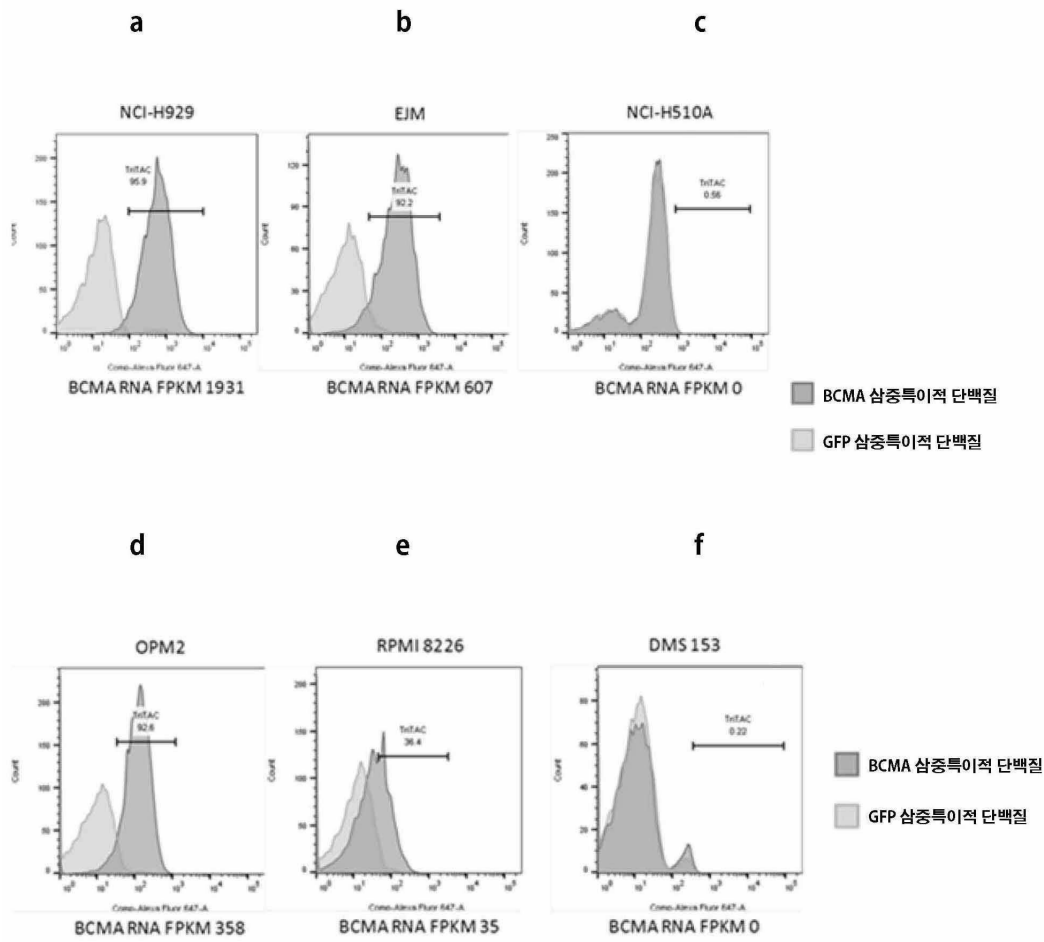
도면3i



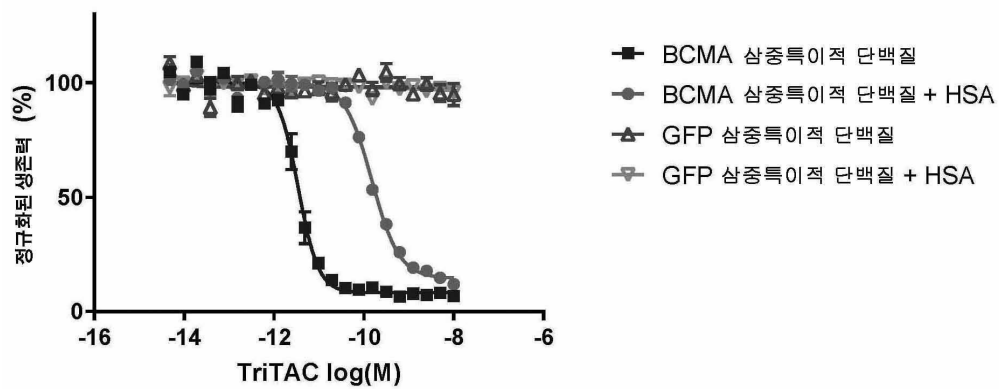
도면4



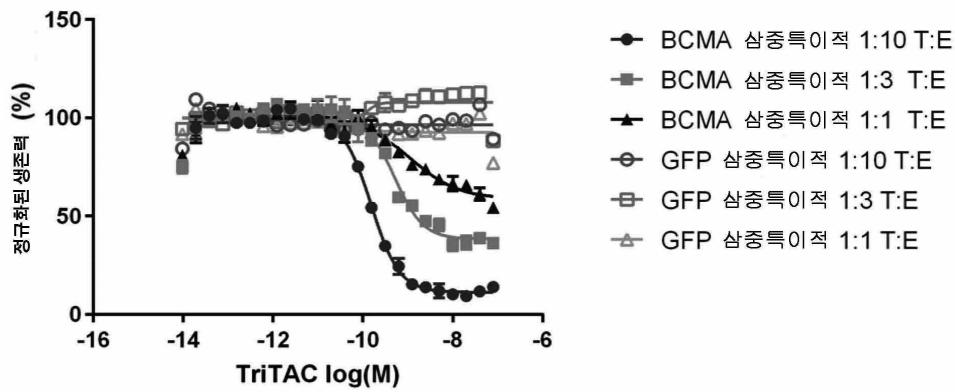
도면5



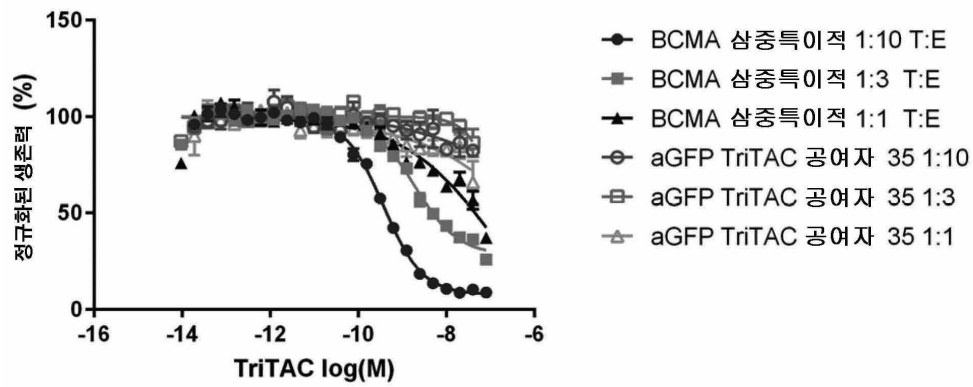
도면6



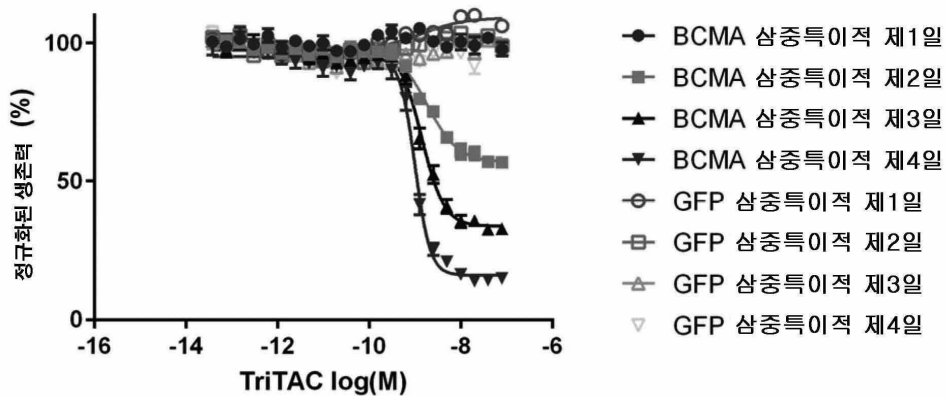
도면7



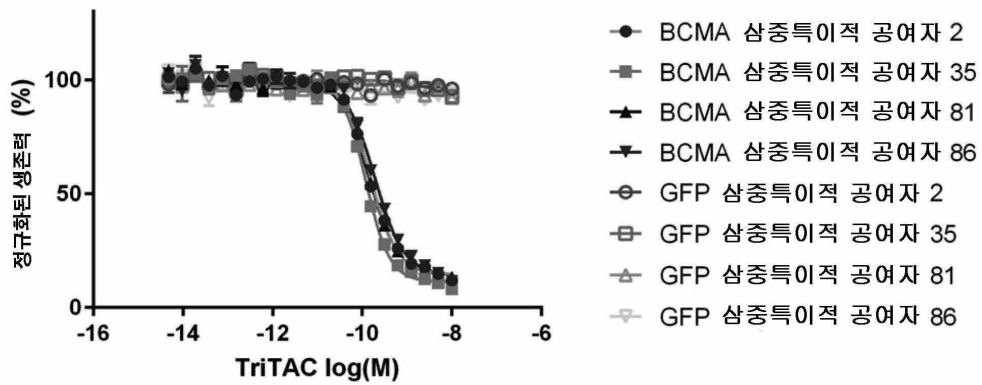
도면8



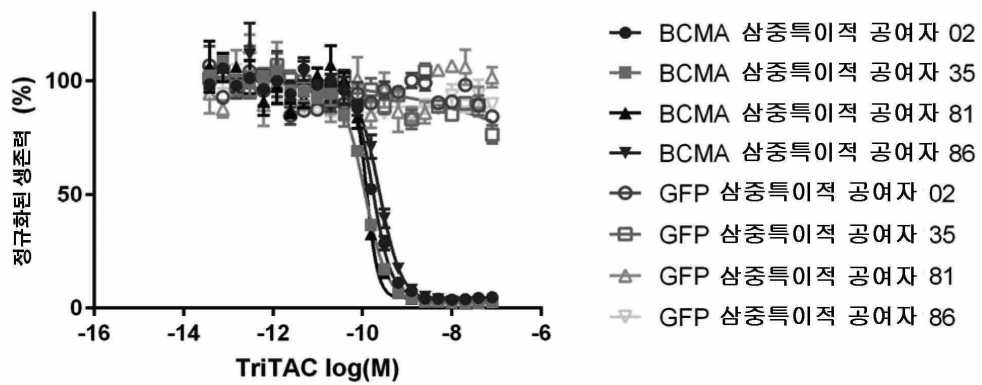
도면9



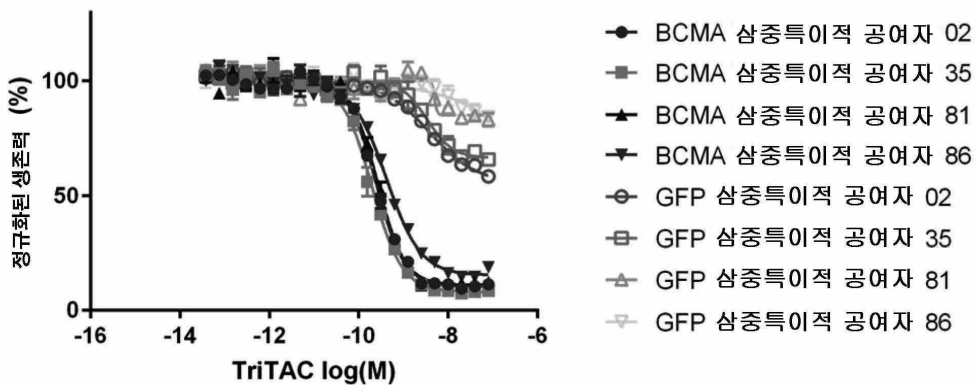
도면10



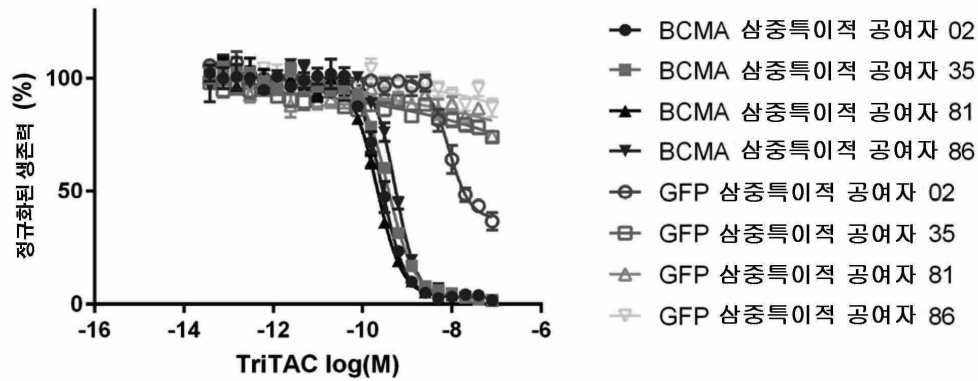
도면11



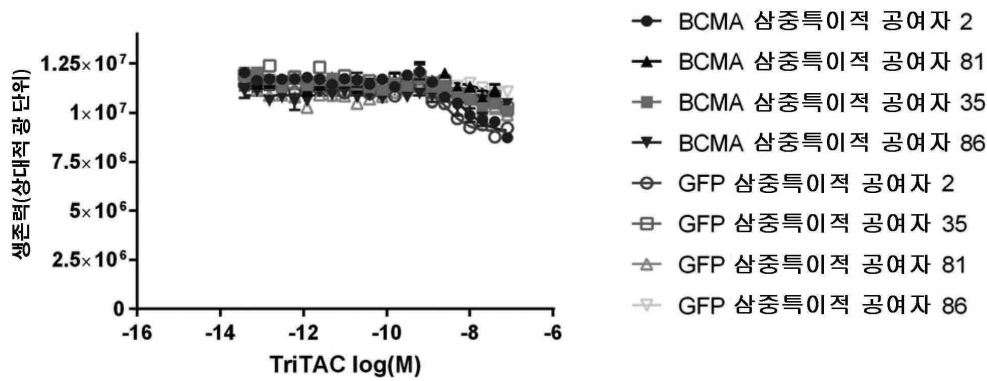
도면12



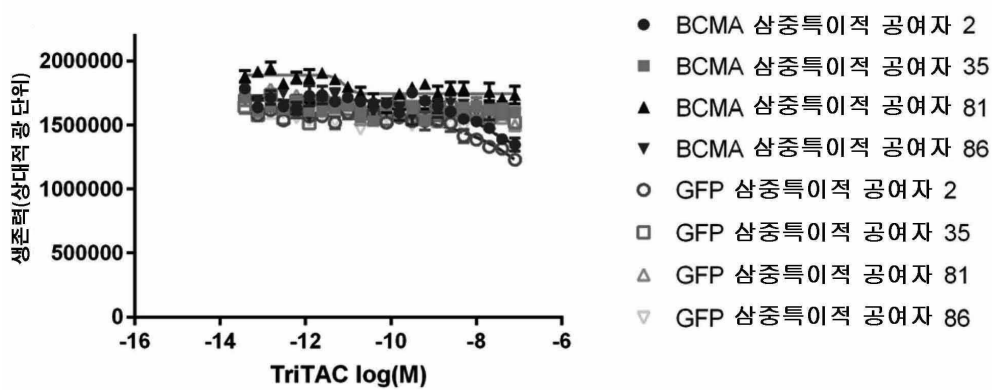
도면13



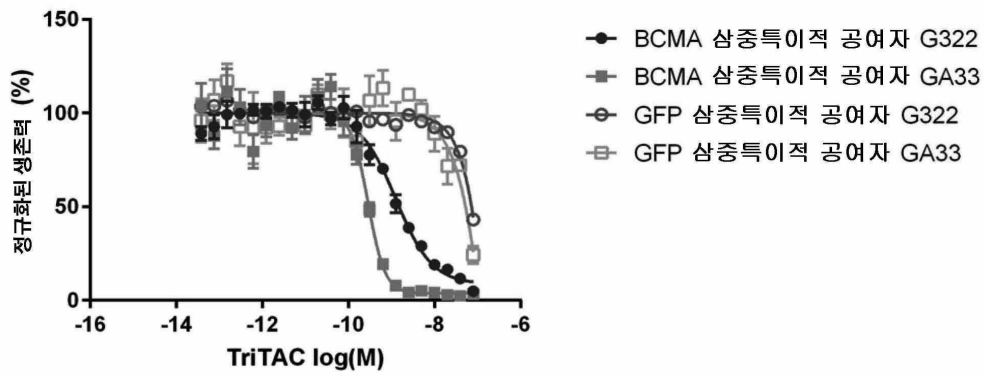
도면14



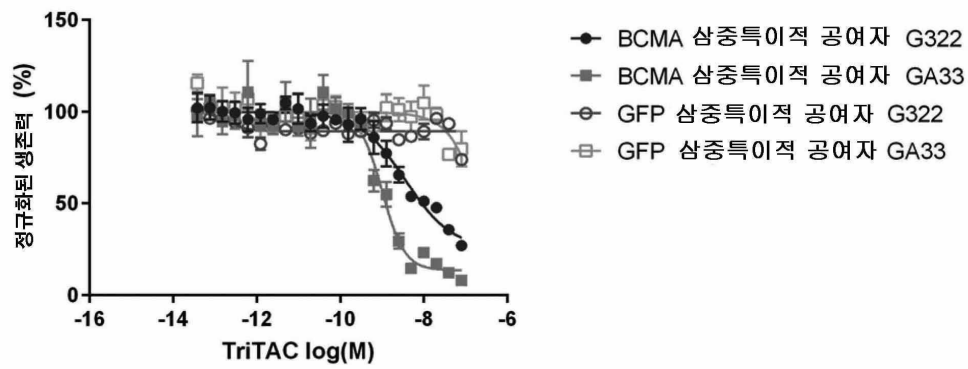
도면15



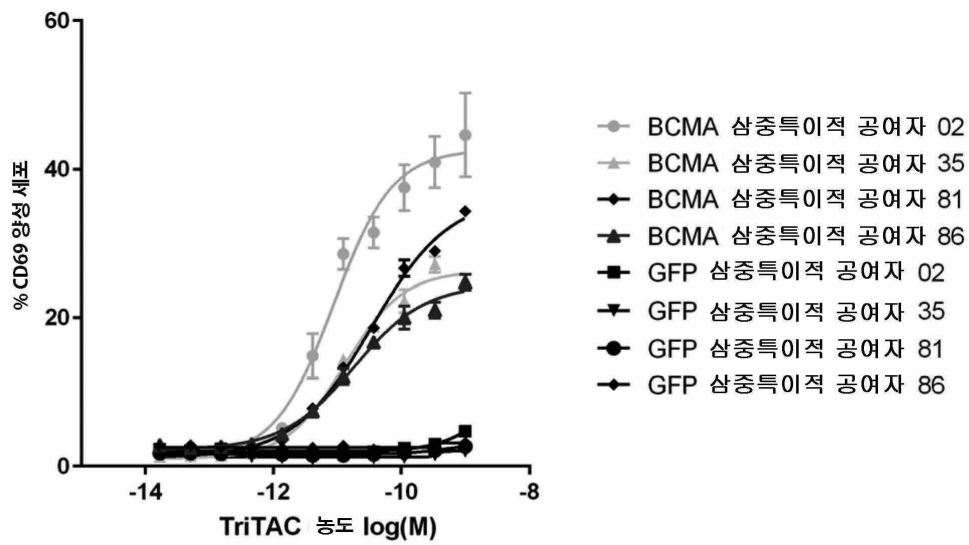
도면16



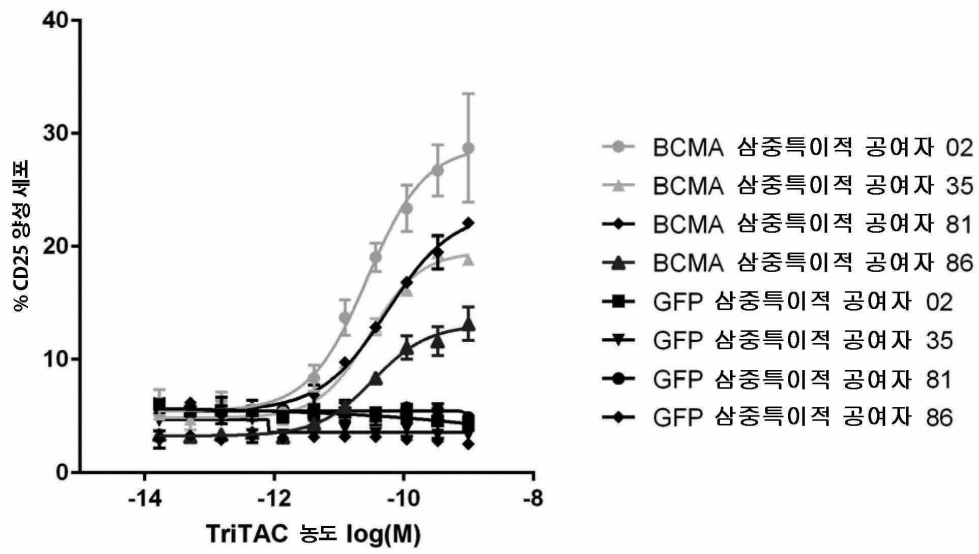
도면17



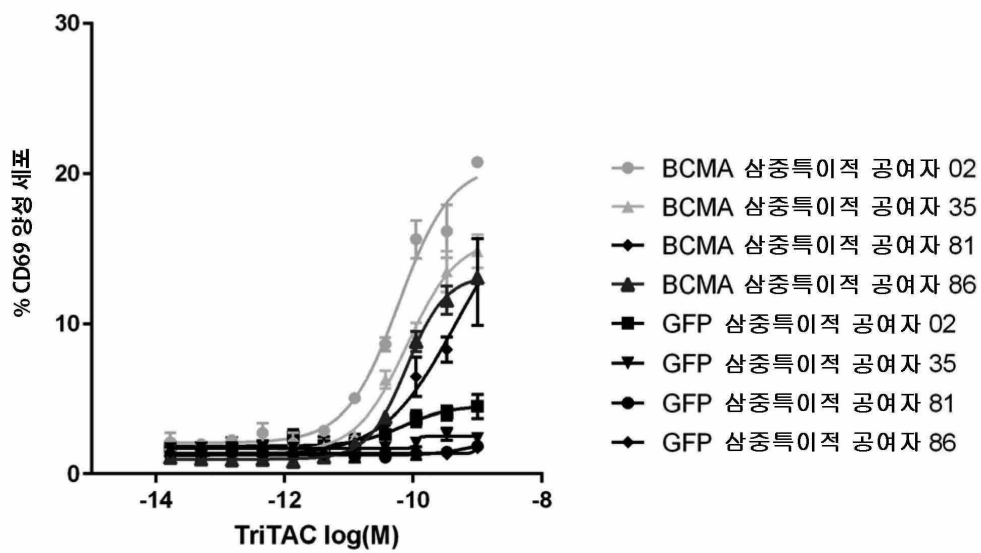
도면18



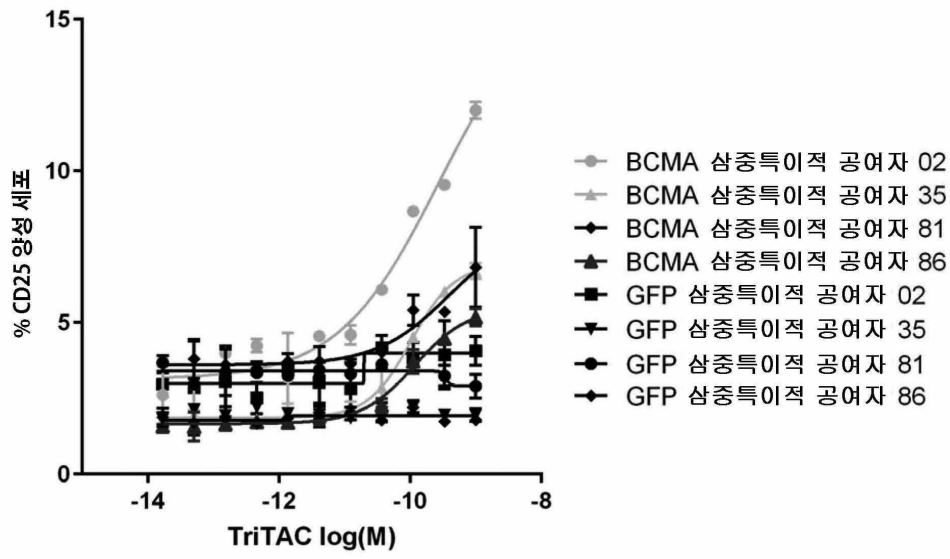
도면19



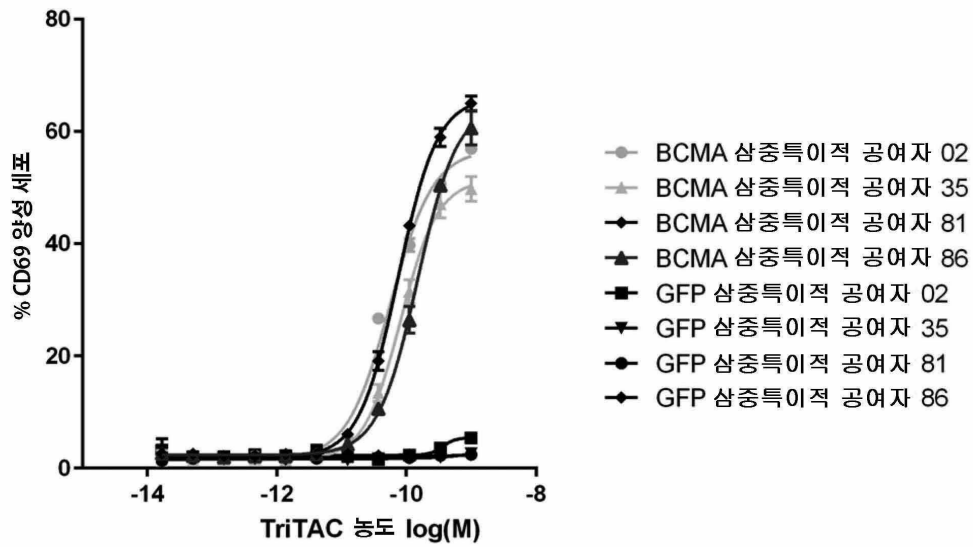
도면20



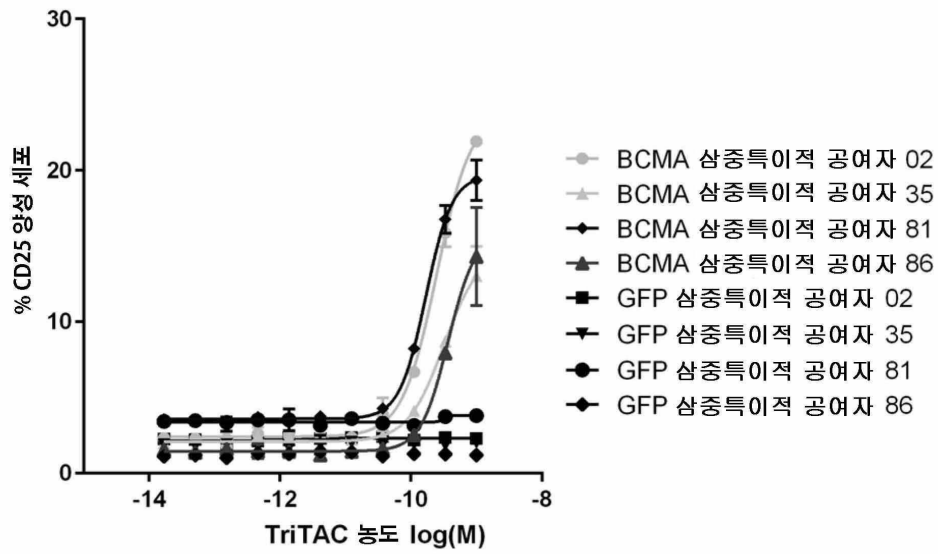
도면21



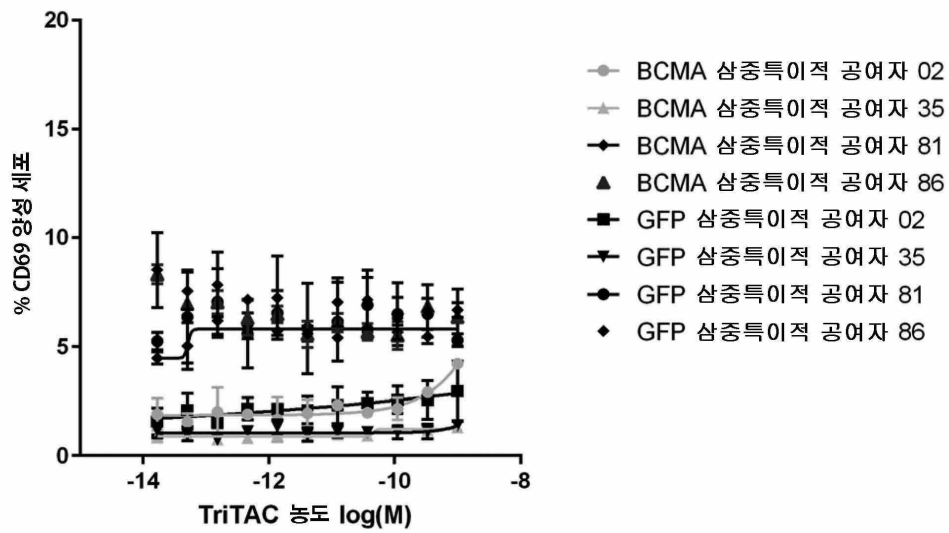
도면22



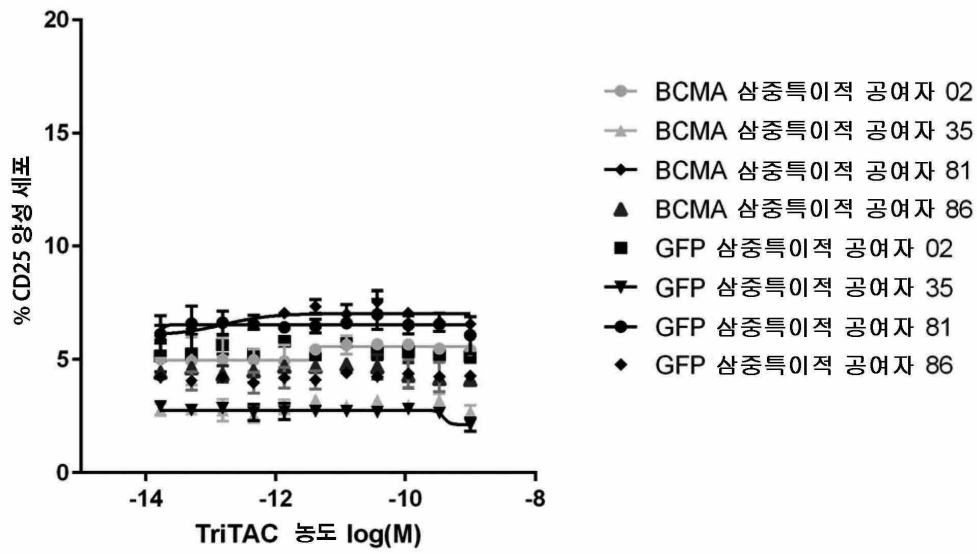
도면23



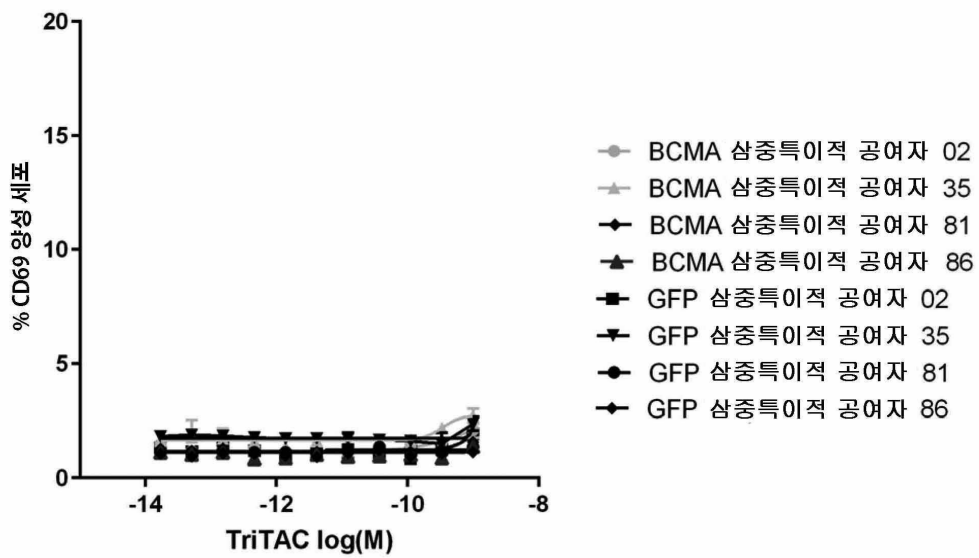
도면24



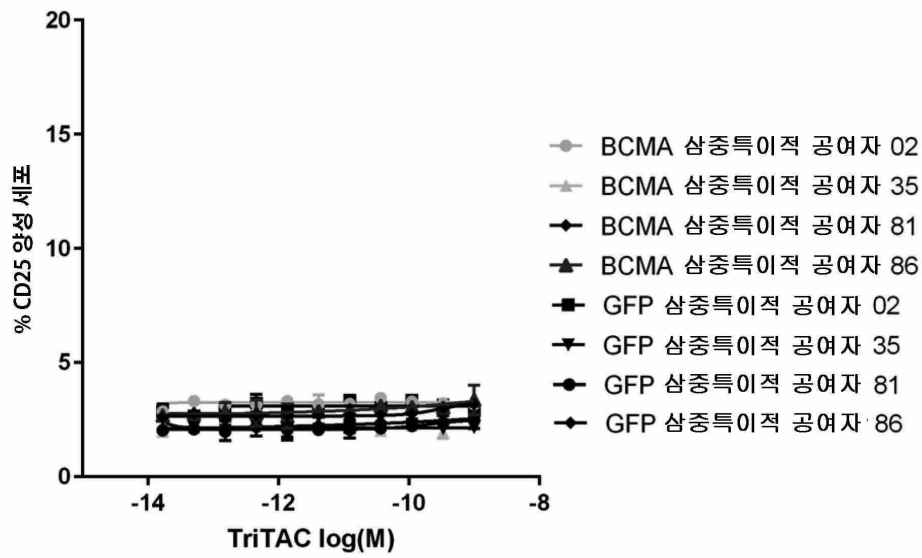
도면25



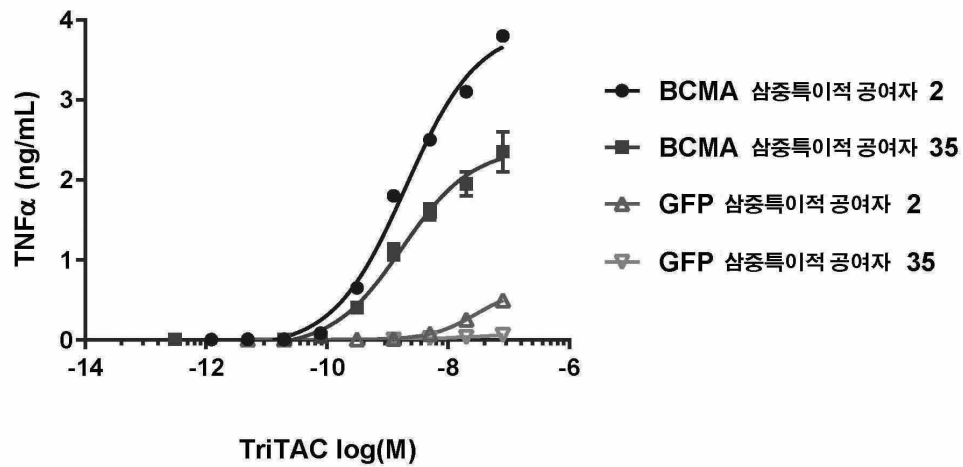
도면26



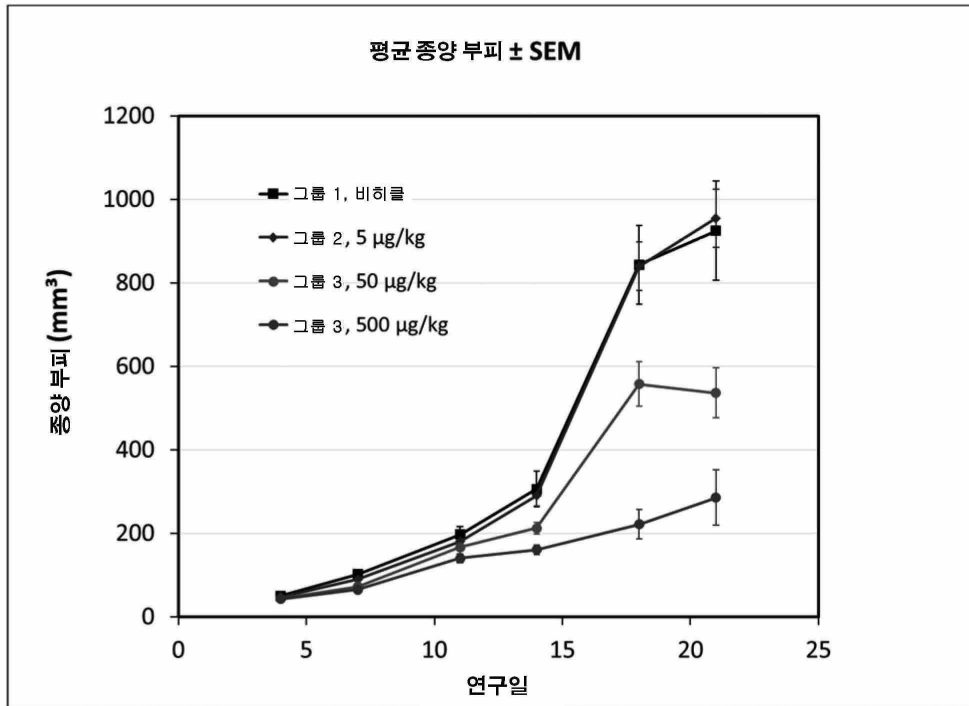
도면27



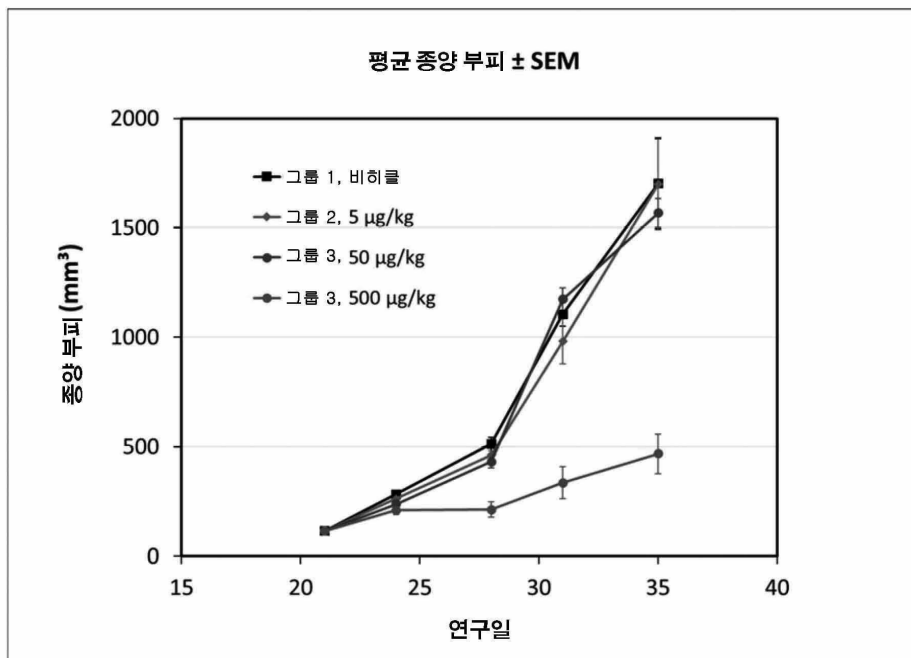
도면28



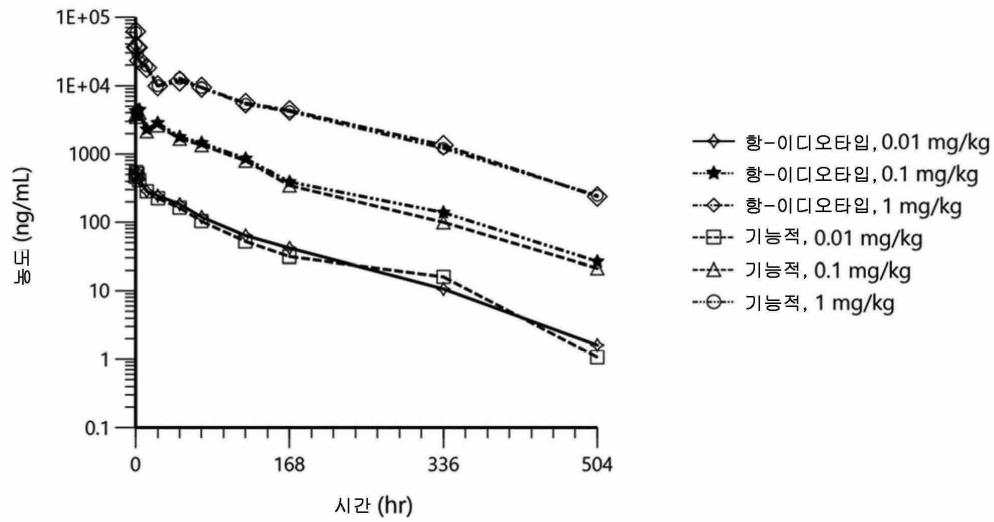
도면29



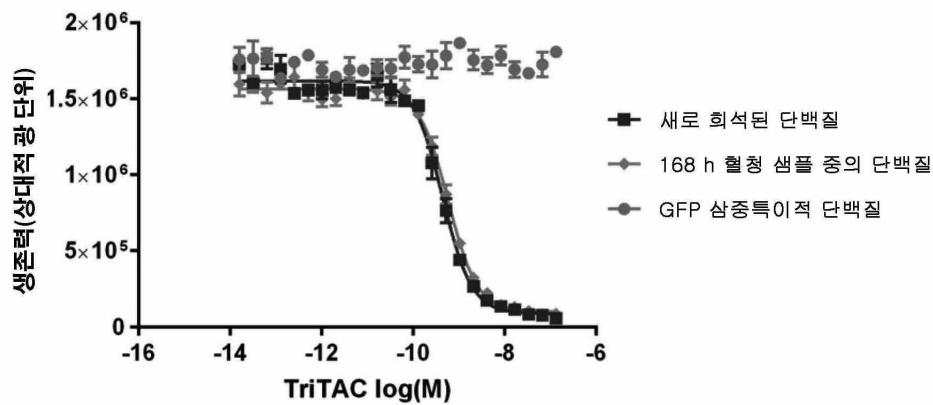
도면30



도면31



도면32



| 샘플               | EC50 (M) |
|------------------|----------|
| 새로 희석된 단백질       | 4.4E-10  |
| 168 h 샘플로부터의 단백질 | 5.8E-10  |

## 서열목록

### SEQUENCE LISTING

<110> HARPOON THERAPEUTICS, INC.

<120> B CELL MATURATION ANTIGEN BINDING PROTEINS

<130> 47517-722.601

<140><141><150> 62/572,375

<151> 2017-10-13

<160> 475

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Asn, Asp or Ser

<220><221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ile, Asp, Gln, His, Val or Glu

<220><221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Ser, Glu, Ala, Thr, Met, Val, Ile, Asp, Gln, Pro,  
Arg or Gly

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ser, Met, Arg or Asn

<220><221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ile, Lys, Ser, Thr, Arg, Glu, Asp, Asn, Val, His, Leu,  
Ala, Gln or Gly

<220><221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ser, Thr, Tyr, Arg or Asn

<220><221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)

<223> Met, Gly or Tyr

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Gly

1 5 10

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> His, Asn or Ser

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Phe, Gly, Lys, Arg, Pro, Asp, Gln, His, Glu, Asn, Thr,  
Ser, Ala, Ile, Leu or Val

<220><221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gln, Glu, Thr, Lys or Asp

<220><221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> Leu, Val, Ile, Phe, Tyr or Trp

<400> 2

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

1 5 10

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> Asp, Ile, Thr, Lys, Arg, Ala, Glu, Ser or Tyr

<220><221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)

<223> Arg, Gly, Leu, Lys, Thr, Gln, Ser or Asn

<220><221> MOD\_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asn, Lys, Glu, Val, Arg, Met or Asp

<220><221> MOD\_RES

<222> (12)..(12)

<223> Tyr, Ala, Val, Lys, His, Leu, Met, Thr, Arg, Gln, Cys,  
Ser or Asn

<400> 3

Val Pro Trp Gly Xaa Tyr His Pro Xaa Xaa Val Xaa

1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

Thr Asp Ile Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 6

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser Pro Gly Gly

1                      5                      10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 7

Thr Asn Ile Phe Met Ile Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 8

Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 9

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Arg Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210>

> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

Thr Asn Ile Pro Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 14

Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 15

Thr Asn Ile Phe Ser Lys Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 16

Thr Asn Asp Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 17

Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 18

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 19

Thr Asn Ile Phe Ser Arg Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 20

Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210

> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

Ser Asn Ile Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

Thr Asn Ile Val Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 25

Thr Asn Ile Pro Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 26

Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 27

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Tyr Pro Met Gly

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

Thr Asn Ile Phe Ser Asn Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210

> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

Thr Asn Ile Val Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

Thr Asn Ile Phe Ser Asn Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

Thr Asn Ile Phe Ser Asp Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

Thr Asn Ile Phe Ser Arg Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 36

Thr Asn Ile Phe Ser Ala Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 37

Thr Asn Ile Phe Ser Ala Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 38

Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210>

> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 39

Thr Asn Ile Ala Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 40

Thr Asn Ile Phe Ser Arg Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 41

Thr Asn Ile Phe Ser Leu Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 42

Thr Asn Ile Pro Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 43

Thr Asn Ile Phe Ser Gln Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 44

Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 45

Thr Asn Ile Phe Ser His Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 46

Thr Asn Ile Phe Ser Glu Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser Pro Met Gly

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210>

> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser Pro Met Gly

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Met Gly

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

Thr Asn Ile Thr Ser Val Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 51

Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 52

Ser Asn Ile Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 53

Thr Asn Ile Phe Arg Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

Thr Asn Ile Val Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Thr Asn Ile Phe Ser Arg Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210>

> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

Thr Asn Ile Gln Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 58

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 58  
 Thr Asn Ile Phe Asn Ile Ser Pro Met Gly  
 1 5 10

<210> 59  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 59  
 Thr Asn Glu Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly  
 1 5 10

<210> 60  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 60  
 Thr Asn Ile Pro Ser Ile Ser Pro Met Gly  
 1 5 10

<210> 61  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 61

Thr Asn Ile Gly Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

Thr Asn Ile Phe Ser Lys Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr Pro Met Gly

1 5 10

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

Thr Ser Asp Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 65

Thr Asn Ile Met Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210

> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 66

Thr Asn Ile Met Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 67

Thr Asn Ile Pro Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 68

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 69

Thr Asn Ile Phe Ser Gln Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 70

Thr Asn Ile Ala Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 71

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 71

Thr Asn Ile Phe Ser Lys Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 72

Thr Asn Ile Phe Ser Arg Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

Thr Asn His Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

Thr Asn Ile Phe Ser Asn Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210>

> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser Pro Tyr Gly

1 5 10

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

Thr Asn Ile Phe Ser Asn Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 79

Thr Asn Ile Val Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

Thr Asn Ile Ile Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Thr Asn Ile Ala Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Thr Asn Ile Phe Ser Glu Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210

> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

Thr Asn Val Val Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

Thr Asn Glu Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 88

Thr Asn Ile Phe Ser Asn Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 89

Thr Asn Ile Phe Ser Arg Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 90

Thr Asn Ile Phe Ser Asp Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Thr Asn Asp Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Thr Asn Ile Phe Ser Lys Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210

> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Tyr Pro Met Gly

1 5 10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

Thr Asn Ile Phe Ser Val Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Asn Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr Pro Met Gly

1                    5                    10

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 102

Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 103

Thr Asn Ile Phe Ser Gly Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 104

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr Pro Met Gly

1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 105

Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 106

Thr Asn Ile Phe Ser Asp Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 107

Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 108

Thr Asn Ile Phe Ser Lys Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 109

Thr Asn Ile Phe Ser Val Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

Thr Asn Gln Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

Thr Asn Ile Arg Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Thr Asn Ile Phe Ser Arg Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

Thr Asn Ile Thr Ser Ile Ser Pro Met Gly

1 5 10

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 114

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Tyr Gly

1 5 10

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 115

Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 116

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr Pro Tyr Gly

1 5 10

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr Pro Gly Gly

1 5 10

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

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

1 5 10

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

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

1 5 10

<210> 120

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

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

1 5 10

<210> 121

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 121  
 Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10

<210> 122  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 122  
 Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10

<210> 123  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 123  
 Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10

<210> 124  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 124

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

1 5 10

<210> 125

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

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

1 5 10

<210> 126

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

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

1 5 10

<210> 127

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

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

1 5 10

<210> 128

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

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

1                      5                      10

<210> 129

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

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

1                      5                      10

<210> 130

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

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

1                      5                      10

<210> 131

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Ala Ile His Gly Phe Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                      5                      10

<210> 132

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 132  
 Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10

<210> 133  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 133  
 Ala Ile His Gly Asn Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                      5                      10  
 <210> 134  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 134  
 Ala Ile His Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10

<210> 135  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 135

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

1 5 10

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Ala Ile His Gly Phe Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 137

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

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

1 5 10

<210> 138

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

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

1 5 10

<210> 139

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

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

1 5 10

<210> 140

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

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

1 5 10

<210> 141

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

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

1 5 10

<210> 142

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

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

1 5 10

<210> 143

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 143  
 Ala Ile His Gly Gly Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10  
 <210> 144  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 144  
 Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10  
 <210> 145  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 145  
 Ala Ile His Gly Lys Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10  
 <210> 146  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 146

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

1 5 10

<210> 147

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

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

1 5 10

<210> 148

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

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

1 5 10

<210> 149

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

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

1 5 10

<210> 150

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

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

1                    5                    10

<210> 151

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

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

1                    5                    10

<210> 152

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

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

1                    5                    10

<210> 153

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

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

1                    5                    10

<210> 154

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 154  
 Ala Ile His Gly Thr Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10  
 <210> 155  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 155  
 Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10  
 <210> 156  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 156  
 Ala Ile His Gly Gln Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                    5                    10  
 <210> 157  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 157

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

1 5 10

<210> 158

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

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

1 5 10

<210> 159

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

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

1 5 10

<210> 160

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

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

1 5 10

<210> 161

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Ala Ile His Gly Phe Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 162

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 163

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

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

1 5 10

<210> 164

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

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

1 5 10

<210> 165

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 165  
 Ala Ile His Gly His Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10

<210> 166  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 166  
 Ala Ile His Gly Glu Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10

<210> 167  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 167  
 Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10

<210> 168  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 168

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

1 5 10

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

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

1 5 10

<210> 170

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Ala Ile His Gly Phe Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 171

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

Ala Ile His Gly Phe Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 172

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

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

1                    5                    10

<210> 173

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

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

1                    5                    10

<210> 174

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

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

1                    5                    10

<210> 175

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

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

1                    5                    10

<210> 176

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 176  
 Ala Ile His Gly Gln Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10  
 <210> 177  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 177  
 Ala Ile His Gly Thr Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10  
 <210> 178  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 178  
 Ala Ile His Gly Phe Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10  
 <210> 179  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 179

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

1 5 10

<210> 180

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

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

1 5 10

<210> 181

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

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

1 5 10

<210> 182

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

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

1 5 10

<210> 183

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

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

1 5 10

<210> 184

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

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

1 5 10

<210> 185

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

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

1 5 10

<210> 186

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

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

1 5 10

<210> 187

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 187  
 Ala Ile His Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10  
 <210> 188  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 188  
 Ala Ile His Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10  
 <210> 189  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 189  
 Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10  
 <210> 190  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 190

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

1 5 10

<210> 191

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

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

1 5 10

<210> 192

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

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

1 5 10

<210> 193

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

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

1 5 10

<210> 194

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

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

1                    5                    10

<210> 195

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

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

1                    5                    10

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

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

1                    5                    10

<210> 197

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

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

1                    5                    10

<210> 198

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 198  
 Ala Ile His Gly Thr Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10  
 <210> 199  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 199  
 Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10  
 <210> 200  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 200  
 Ala Ile His Gly Lys Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10  
 <210> 201  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 201

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

1 5 10

<210> 202

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

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

1 5 10

<210> 203

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

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

1 5 10

<210> 204

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

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

1 5 10

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

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

1 5 10

<210> 206

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

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

1 5 10

<210> 207

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

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

1 5 10

<210> 208

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

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

1 5 10

<210> 209

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 209  
 Ala Ile His Gly Asn Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 210  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 210  
 Ala Ile His Gly Glu Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 211  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 211  
 Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 212  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 212

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

1 5 10

<210> 213

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

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

1 5 10

<210> 214

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

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

1 5 10

<210> 215

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

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

1 5 10

<210> 216

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

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

1                    5                    10

<210> 217

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

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

1                    5                    10

<210> 218

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

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

1                    5                    10

<210> 219

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

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

1                    5                    10

<210> 220

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 220  
 Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10

<210> 221  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 221  
 Ala Ile His Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                      5                      10  
 <210> 222  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 222  
 Ala Ile His Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1                      5                      10

<210> 223  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 223

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

1 5 10

<210> 224

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

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

1 5 10

<210> 225

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

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

1 5 10

<210> 226

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

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

1 5 10

<210> 227

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

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

1 5 10

<210> 228

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

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

1 5 10

<210> 229

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

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

1 5 10

<210> 230

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

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

1 5 10

<210> 231

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 231  
 Ala Ile His Gly Ala Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10

<210> 232  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 232  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala

1                    5                    10

<210> 233  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 233  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val His

1                    5                    10

<210> 234  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 234

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 235

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 236

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 237

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 238

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 239

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Lys Val Tyr

1 5 10

<210> 240

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Val Pro Trp Gly Ser Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 241

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala

1 5 10

<210> 242

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 243

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Val

1 5 10

<210> 244

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Lys

1 5 10

<210> 245

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 246

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

Val Pro Trp Gly Glu Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 247

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

Val Pro Trp Gly Ile Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 248

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 249

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 249

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 250

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 250

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Val

1 5 10

<210> 251

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 251

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 252

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 252

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 253

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 255

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

Val Pro Trp Gly Lys Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 256

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

Val Pro Trp Gly Ser Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 257

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 257

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val His

1 5 10

<210> 258

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

Val Pro Trp Gly Tyr Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 259

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 260

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Arg

1 5 10

<210> 261

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Gln

1 5 10

<210> 262

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 263

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 263

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

1 5 10

<210> 264

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Asn

1 5 10

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 266

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 268

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Val Pro Trp Gly Lys Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 269

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 270

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Gln

1                    5                    10

<210> 271

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Cys

1 5 10

<210> 272

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Arg Val Tyr

1 5 10

<210> 273

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 274

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

Val Pro Trp Gly Thr Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 275

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 276

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 277

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 277

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 278

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Thr Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 279

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 280

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

1                    5                    10

<210> 281

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 282

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Arg Val Tyr

1 5 10

<210> 283

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Met Val Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Leu

1 5 10

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 286

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 286

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 287

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 287

Val Pro Trp Gly Ala Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 288

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 288

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala

1 5 10

<210> 289

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 289

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gln Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 290

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 290

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

1 5 10

<210> 291

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 291

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 292

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 292

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 293

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 293

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 294

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 295

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 296

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 297

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 297

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Ser Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 298

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 298

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 299

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 299

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Glu Val Tyr

1 5 10

<210> 300

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 300

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 301

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 301

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Val Val Tyr

1 5 10

<210> 302

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 302

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Met

1 5 10

<210> 303

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 303

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Leu Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 304

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 304

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 305

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1                      5                      10

<210> 306

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

1                      5                      10

<210> 307

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ser

1                      5                      10

<210> 308

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 309

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 310

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 311

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

1 5 10

<210> 312

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 312

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 313

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 313

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 314

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 314

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Asn Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 315

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 315

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 316

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

1                    5                    10

<210> 317

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 318

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 319

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala

1 5 10

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 320

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 321

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 321

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Lys Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 322

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 322

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 323

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 323

Val Pro Trp Gly Lys Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 324

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 324

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 325

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 325

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 326

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 326

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Gln

1 5 10

<210> 327

<211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 327  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr  
 1 5 10

<210> 328  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 328  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ser  
 1 5 10

<210> 329  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 329  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr  
 1 5 10

<210> 330  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 330  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 331

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 332

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asp Val Tyr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 333

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | 5 | 10 |
|---|---|----|

<210> 334

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 334

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala

1 5 10

<210> 335

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 335

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr

1 5 10

<210> 336

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 336

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 337

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 337

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 338

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 338

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Val

1 5 10

<210> 339

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 339

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Val

1 5 10

<210> 340

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 340

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 341

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 341

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 342

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 343

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 344

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1                    5                    10

<210> 345

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr

1 5 10

<210> 346

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 346

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 347

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 347

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asp Ile Phe Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 348

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 348

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Asp Phe Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

85 90 95  
Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 349

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 349

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Lys Ser  
20 25 30

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

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

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Val Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 350

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 350

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

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

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

<210> 351

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 351

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

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Leu | Thr | Leu |
| Ser | Cys | Ala | Ala |
| Ser | Thr | Asn | Gln |
| Phe | Ser | Ile | Ser |

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 352

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val His Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 353

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 354

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 354

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 355

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 355

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 356

&lt;211&gt; 119

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 356

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

1                      5                      10                      15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Glu Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50                      55                      60

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

65                      70                      75                      80

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

85                      90                      95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr Trp Gly Gln Gly

100                      105                      110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 357

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 357

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 358

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 358

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

1 5 10 15

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

<210> 359

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 359

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

85 90 95  
Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Met Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 360

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 360

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 361

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 361

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Arg Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 362

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 362

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 363

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

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

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 364

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 364

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 365

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 365

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Lys Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 366

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

[illegible]

<210> 367

<211> 119

&lt;212&gt; PRT

### <213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 367

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

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

<210> 368

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 368

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Val Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Lys Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 369

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 369

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Val Ser

20 25 30

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

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Ala Ala Ile His Gly Asn Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 370

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 370

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

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

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 371

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 371

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 372

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 372

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

                    85                      90                      95  
 Val Pro Trp Gly Lys Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                     100                      105                      110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
                     115

<210> 373

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 374

&lt;211&gt; 119

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

&lt;400&gt; 374

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

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

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

<210> 375

&lt;211&gt; 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 375

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Gln Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 376

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 376

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 50 55 60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
 85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 377

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

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

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 378

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 378

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn His Phe Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Val Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 379

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 379

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Asn Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 380

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 380

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 381

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 381

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser  
 20 25 30

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

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

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 382

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 382

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

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

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

<210> 383

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 383

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

|     |         |             |                 |
|-----|---------|-------------|-----------------|
| 1   | 5       | 10          | 15              |
| Ser | Leu Thr | Leu Ser Cys | Ala Ala Ser Thr |
|     |         | Asn Ile     | Phe Ser Ile Ser |

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 384

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 385

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 386

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 386

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 387

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 387

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 388

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

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

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

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

85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 389

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 389

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 390

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 390

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

1 5 10 15

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

<210> 391

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 391

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

85 90 95  
Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 392

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Asn Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 393

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 393

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 394

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 394

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 395

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

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

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 396

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 396

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Gln Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 397

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 397

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Ser Asp Phe Ser Ile Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Ala Ile His Gly Phe Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 398

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Ala Ile His Gly Phe Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50                    55                    60

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

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

<210> 399

<211> 119

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 399

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

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

 $\langle 210 \rangle$  400

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 400

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 401

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 401

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 402

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 402

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 403

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 403

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 404

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 404

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

                    85                      90                      95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                     100                      105                      110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
                     115

<210> 405

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 405

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Leu Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 406

&lt;211&gt; 119

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

<400> 406

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

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

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

<210> 407

&lt;211&gt; 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 407

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 408

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 408

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Gln Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 50 55 60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
 85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Cys Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 409

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 409

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

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 410

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 410

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 411

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 411

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 412

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 412

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 413

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 413

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

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

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

<210> 414

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 414

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

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

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

<210> 415

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 415

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

|     |         |             |                                         |
|-----|---------|-------------|-----------------------------------------|
| 1   | 5       | 10          | 15                                      |
| Ser | Leu Thr | Leu Ser Cys | Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Tyr |

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 416

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 417

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 417

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

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

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 418

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 418

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Glu Phe Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Ala Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 419

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 419

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Glu Phe Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 420

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 420

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

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

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

85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 421

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 421

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Pro Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ala Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 422

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 422

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

1 5 10 15

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

<210> 423

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 423

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

85 90 95  
Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 424

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 424

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Gln Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 425

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 425

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Pro Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Gln Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 426

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 426

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 427

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 427

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

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

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

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 428

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 428

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 429

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 429

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Thr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 430

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 430

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

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

115

<210> 431

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 431

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

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

115

<210> 432

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 432

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 433

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 433

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Thr Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 434

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 434

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gln Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100                      105                      110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 435  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  polypeptide  
 <400> 435  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser  
                  20                      25                      30  
  
 Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                  35                      40                      45  
 Ala Ala Ile His Gly Lys Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
                  50                      55                      60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
                  85                      90                      95  
  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Arg Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                  100                      105                      110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 436  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  polypeptide  
 <400> 436

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Val Ser Ile Ser  
  
                     20                      25                      30  
 Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                     35                      40                      45  
 Ala Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
                     50                      55                      60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65                      70                      75                      80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

                    85                      90                      95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Arg Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
                     100                      105                      110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
                     115

<210> 437

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 437

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Asp Ser Ile Ser  
                     20                      25                      30  
 Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                     35                      40                      45  
 Ala Ala Ile His Gly Asn Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
                     50                      55                      60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Met Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 438

&lt;211&gt; 119

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 438

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15  
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Met Ile Ser  
20 25 30  
Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60  
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65                      70                      75                      80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

                        85                      90                      95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

                        100                      105                      110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

                        115

<210> 439

&lt;211&gt; 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 439

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Arg Ile Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 440

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 440

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60  
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
65 70 75 80  
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
85 90 95  
Val Pro Trp Gly Glu Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 441

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 441

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser  
20 25 30  
Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile His Gly Asp Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60  
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
65 70 75 80  
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
85 90 95  
Val Pro Trp Gly Lys Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 442

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Ser Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 443

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 443

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Glu Ser Ile Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Asn Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 444

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 444

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Tyr Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 445

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 445

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser  
 20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile His Gly His Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
 85 90 95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 446

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 446

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

|     |             |             |                 |
|-----|-------------|-------------|-----------------|
| 1   | 5           | 10          | 15              |
| Ser | Leu Thr     | Leu Ser Cys | Ala Ala Ser Thr |
|     |             | Asn Ile Ser | Ser Ile Ser     |
|     | 20          | 25          | 30              |
| Pro | Met Gly Trp | Tyr Arg Gln | Ala Pro Gly     |
|     |             | Lys Gln Arg | Glu Leu Val     |
|     | 35          | 40          | 45              |
| Ala | Ala Ile His | Gly Phe Ser | Thr Val Tyr     |
|     |             | Ala Asp Ser | Val Lys Gly     |
|     | 50          | 55          | 60              |
| Arg | Phe Thr     | Ile Ser Arg | Asp Asn Ala     |
|     |             | Lys Asn Ser | Ile Tyr Leu     |
|     |             |             | Gln             |

|     |             |             |             |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 65  | 70          | 75          | 80          |
| Met | Asn Ser     | Leu Arg Pro | Glu Asp Thr |
|     |             | Ala Leu Tyr | Tyr Cys Asn |
|     | 85          | 90          | 95          |
| Val | Pro Trp Gly | Arg Tyr His | Pro Arg Asn |
|     |             | Val Tyr Trp | Gly Gln Gly |
|     | 100         | 105         | 110         |
| Thr | Gln Val     | Thr Val Ser | Ser         |
|     | 115         |             |             |

<210> 447

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 447

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

|     |         |             |                 |
|-----|---------|-------------|-----------------|
| 1   | 5       | 10          | 15              |
| Ser | Leu Thr | Leu Ser Cys | Ala Ala Ser Thr |
|     |         | Asn Ile Phe | Ser Ile Arg     |

20 25 30  
Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
65 70 75 80  
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
85 90 95  
Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 448

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 448

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Tyr  
20 25 30  
Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60  
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
65 70 75 80  
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
85 90 95

Val Pro Trp Gly Ser Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 449

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 449

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Asn Ile Ser  
20 25 30  
Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60  
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
65 70 75 80  
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
85 90 95  
Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 450

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 451

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 451

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Ser Ser Ile Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
 85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 452

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 452

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30  
 Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile His Gly Phe Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Ser Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 453

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 453

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Ser Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 454

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 454

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr  
20 25 30  
Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile His Gly Thr Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60  
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
65 70 75 80  
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
85 90 95  
Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 455

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 455

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr  
20 25 30  
Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile His Gly Glu Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
50 55 60  
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
65 70 75 80  
Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95  
Val Pro Trp Gly Arg Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 456

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 456

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Glu Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asp Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 457

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 457

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser

20 25 30

Pro Tyr Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 458

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 458

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Thr Ser

20 25 30

Pro Gly Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 50 55 60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
 85 90 95  
 Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 459

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 459

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr  
 20 25 30

Pro Tyr Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Ala Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly  
 50 55 60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys  
 85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 460

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 460

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Thr

20 25 30

Pro Gly Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Ala Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 461

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 461

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1                    5                    10                    15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20                    25

<210> 462

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 462

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1                    5                    10                    15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser

20                    25

<210> 463

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 463

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala

1                    5                    10

<210> 464

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 464

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

20 25 30

Lys

<210> 465

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 465

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Ile Tyr Leu

1 5 10 15

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Asn

20 25 30

Glu

<210> 466

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 466

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 467

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1                    5                    10

<210> 468

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 468

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> 469

<211> 185

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 469

Met Ala Gln Gln Cys Phe His Ser Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| 1                                                               | 5  | 10 | 15 |
| Ala Cys Lys Pro Cys His Leu Arg Cys Ser Asn Pro Pro Ala Thr Cys |    |    |    |
|                                                                 | 20 | 25 | 30 |
| Gln Pro Tyr Cys Asp Pro Ser Val Thr Ser Ser Val Lys Gly Thr Tyr |    |    |    |
|                                                                 | 35 | 40 | 45 |
| Thr Val Leu Trp Ile Phe Leu Gly Leu Thr Leu Val Leu Ser Leu Ala |    |    |    |
|                                                                 | 50 | 55 | 60 |
| Leu Phe Thr Ile Ser Phe Leu Leu Arg Lys Met Asn Pro Glu Ala Leu |    |    |    |

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Lys Asp Glu Pro Gln Ser Pro Gly Gln Leu Asp Gly Ser Ala Gln Leu |     |     |     |
|                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| Asp Lys Ala Asp Thr Glu Leu Thr Arg Ile Arg Ala Gly Asp Asp Arg |     |     |     |
|                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| Ile Phe Pro Arg Ser Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys Glu |     |     |     |
|                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| Asp Cys Val Lys Ser Lys Pro Lys Gly Asp Ser Asp His Phe Phe Pro |     |     |     |

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys Thr |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Gly Asp Tyr Gly Lys Ser Ser Val Pro Thr Ala Leu Gln Ser Val Met |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 |
| Gly Met Glu Lys Pro Thr His Thr Arg                             |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 |

<210> 470

<211> 183

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 470

Met Leu Gln Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser

1                    5                    10                    15  
 Leu Leu His Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro  
                   20                    25                    30  
 Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val  
                   35                    40                    45  
 Lys Gly Met Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu Ile  
                   50                    55                    60  
 Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Thr Phe Leu Leu Arg Lys Met Ser

65                    70                    75                    80  
 Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu Leu  
                   85                    90                    95  
 Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Gly Arg Thr Gly Asp Glu Ile  
                   100                    105                    110  
 Val Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys Glu  
                   115                    120                    125  
 Asp Cys Ile Lys Asn Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe Pro

130                    135                    140  
 Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys Thr  
 145                    150                    155                    160  
 Asn Asp Tyr Cys Asn Ser Leu Ser Ala Ala Leu Ser Val Thr Glu Ile  
                   165                    170                    175  
 Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg  
                   180

<210> 471

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 471

His His His His His His

1 5

<210> 472

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 472

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser

20 25 30

Pro Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu Gln

65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Lys

85 90 95

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 473

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 473

Thr Asn Ile Phe Ser Ile Ser Pro Met Gly

1                      5                      10

<210> 474

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 474

Ala Ile His Gly Phe Ser Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                      5                      10

<210> 475

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 475

Val Pro Trp Gly Asp Tyr His Pro Arg Asn Val Tyr

1                      5                      10