(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월23일
(11) 등록번호 10-2669294
(24) 등록일자 2024년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *G01N 33/574* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
G01N 33/57484 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7026353
(22) 출원일자(국제) 2016년02월19일
심사청구일자 2021년02월19일
(85) 번역문제출일자 2017년09월19일
(65) 공개번호 10-2017-0137067
(43) 공개일자 2017년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/018809
(87) 국제공개번호 WO 2016/134333
국제공개일자 2016년08월25일
(30) 우선권주장
62/141,120 2015년03월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌
Current Opinion in Immunology 2012, 24:246-251
J. Exp. Med. 2016 Vol. 213 No. 2 167-176
NCBI Reference Sequence: NP_076975.2 (transmembrane protein PVRIG [Homo sapiens])

(73) 특허권자
컴퓨젠 엘티디.
이스라엘 5885849 홀론 하로크밈 스트리트 26 빌딩 디 아즈리엘리 센터
(72) 발명자
화이트 마크
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
쿠마 샌딥
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

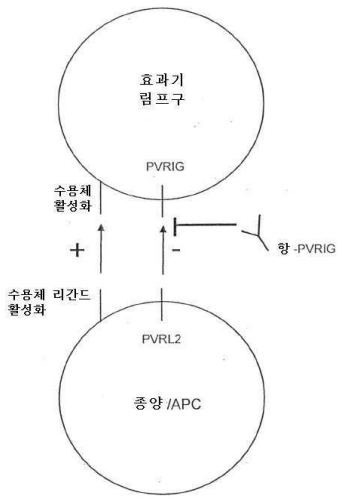
전체 청구항 수 : 총 53 항 심사관 : 김윤선

(54) 발명의 명칭 **항-PVRIG 항체 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 항-PVRIG 항체 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/53 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/74 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
챈 크리스토퍼
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
량 스펜서
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
스테이플턴 랜스
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
드레이크 앤드류 더블유.
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
고즈란 요시
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
백닌 일란
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
사메아-그린월드 셜리
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
다싸 리앗
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
티란 조하르
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
코조카루 가드 에스.
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
프레스타 레오나드
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.
테오리스 리처드
이스라엘 69512 텔 아비브 핀차스 로젠 스트리트 72 씨/오 컴퓨젠 엘티디.

(30) 우선권주장
62/118,208 2015년02월19일 미국(US)
62/235,823 2015년10월01일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-PVRIG (Poliovirus Receptor Related Immunoglobulin Domain Containing Protein) 항체를 포함하는, 환자의 암 치료용 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가 T 세포 및/또는 NK 세포를 활성화하는 것인, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 항-PVRIG 항체가 하기로 이루어진 군에서 선택되는 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3 서열을 포함하는 것인, 조성물:

- 서열번호 877로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 878로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 879로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 881로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 882로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 883으로 표시되는 vlCDR3,

- 서열번호 885로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 886으로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 887로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 889로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 890으로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 891로 표시되는 vlCDR3,

- 서열번호 917로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 918로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 919로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 921로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 922로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 923으로 표시되는 vlCDR3,

- 서열번호 941로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 942로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 943으로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 945로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 946으로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 947로 표시되는 vlCDR3,

- 서열번호 949로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 950으로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 951로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 953로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 954로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 955로 표시되는 vlCDR3,

- 서열번호 973로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 974로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 975로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 977로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 978로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 979로 표시되는 vlCDR3,

- 서열번호 981로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 982로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 983으로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 985로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 986으로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 987로 표시되는 vlCDR3,

- 서열번호 997로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 998로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 999로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 1001로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 1002로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 1003으로 표시되는 vlCDR3, 및

- 서열번호 1037로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 1038로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 1039로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 1041로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 1042로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 1043으로 표시되는 vlCDR3.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 항체가 서열번호 884으로 표시되는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 888로 표시되는 가변 경쇄 도메인을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 항체가 서열번호 980으로 표시되는 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 984로 표시되는 가변 경쇄 도메인을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 항-PVRIG 항체가 면역자극 항체, 사이토카인 요법, 또는 면역조절 약물과 조합하여 사용하기 위한 것인, 조성물.

청구항 6

항-PVRIG 항체를 포함하는, 환자에서 T 세포 및/또는 NK 세포를 활성화하여 암을 치료하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1434의 중쇄 가변 도메인; 및

ii) 서열번호 1453의 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 7

항-PVRIG 항체를 포함하는, 환자에서 T 세포 및/또는 NK 세포를 활성화하여 암을 치료하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1447의 중쇄 가변 도메인; 및

ii) 서열번호 1462의 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 T 세포가 세포독성 T 세포 (CTL)인, 조성물.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 T 세포가 $CD4^+$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 조성물.

청구항 10

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 활성화가 인터페론-γ 생성의 증가 및/또는 전-염증성 사이토카인 분비의 증가로 측정되는 것인, 조성물.

청구항 11

제6항 또는 제7항에 있어서,

상기 암이 전립선암, 간암(HCC), 결장직장암, 난소암, 자궁내막암, 유방암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 두경부암, 갑상선암, 고환암, 요로상피세포암, 폐암, 흑색종, 비흑색종 피부암(편평 및 기저세포 암종), 신경교종, 신세포암(RCC), 림프종(NHL 또는 HL), 급성 골수성 백혈병(AML)), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 미만성 거대 B 세포 림프종, 고환 생식 세포 종양, 중피종 및 식도암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 12

i) 서열번호 1434의 중쇄 가변 도메인; 및

ii) 서열번호 1453의 경쇄 가변 도메인

을 포함하는, 항-PVRIG 항체.

청구항 13

i) 서열번호 1434의 중쇄 가변 도메인의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3; 및

ii) 서열번호 1453의 경쇄 가변 도메인의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3

을 포함하는, 항-PVRIG 항체.

청구항 14

서열번호 885로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 886으로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 887로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 889로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 890으로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 891로 표시되는 vlCDR3 을 포함하는 항-PVRIG 항체.

청구항 15

i) 서열번호 1434의 중쇄 가변 도메인을 암호화는 제1 핵산; 및

ii) 서열번호 1453의 경쇄 가변 도메인을 암호화는 제2 핵산

을 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조에 사용하기 위한 핵산 조성물.

청구항 16

i) 제15항의 상기 제1 핵산을 포함하는 제1 발현 벡터; 및

ii) 제15항의 상기 제2 핵산을 포함하는 제2 발현 벡터

를 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조에 사용하기 위한 발현 벡터 조성물.

청구항 17

제15항의 상기 제1 핵산을 포함하는 발현 벡터 및 제15항의 상기 제2 핵산을 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조에 사용하기 위한 발현 벡터 조성물.

청구항 18

제16항 또는 제17항의 발현 벡터 조성물을 포함하는, 단리된 숙주 세포.

청구항 19

항-PVRIG 항체의 제조 방법으로서,

a) 상기 항체가 발현되는 조건 하에서 제18항의 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및

b) 상기 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조 방법.

청구항 20

i) 서열번호 1447의 중쇄 가변 도메인; 및

ii) 서열번호 1462의 경쇄 가변 도메인

을 포함하는, 항-PVRIG 항체.

청구항 21

i) 서열번호 1447의 중쇄 가변 도메인의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3; 및

ii) 서열번호 1462의 경쇄 가변 도메인의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3

을 포함하는, 항-PVRIG 항체.

청구항 22

서열번호 981로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 982로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 983으로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 985로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 986으로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 987로 표시되는 vlCDR3을 포함하는 항-PVRIG 항체.

청구항 23

i) 서열번호 1447의 중쇄 가변 도메인을 암호화는 제1 핵산; 및

ii) 서열번호 1462의 경쇄 가변 도메인을 암호화는 제2 핵산

을 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조에 사용하기 위한 핵산 조성물.

청구항 24

i) 제23항의 상기 제1 핵산을 포함하는 제1 발현 벡터; 및

ii) 제23항의 상기 제2 핵산을 포함하는 제2 발현 벡터

를 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조에 사용하기 위한 발현 벡터 조성물.

청구항 25

제24항의 상기 제1 핵산을 포함하는 발현 벡터 및 제24항의 상기 제2 핵산을 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조에 사용하기 위한 발현 벡터 조성물.

청구항 26

제24항 또는 제25항의 발현 벡터 조성물을 포함하는, 단리된 숙주 세포.

청구항 27

항-PVRIG 항체의 제조 방법으로서,

a) 상기 항체가 발현되는 조건 하에서 제26항의 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및

b) 상기 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 항-PVRIG 항체의 제조 방법.

청구항 28

항-PVRIG (Poliovirus Receptor Related Immunoglobulin Domain Containing Protein) 항체로서,

상기 항-PVRIG 항체가 하기의 vhCDR1, vhCDR2, vlCDR1 및 vlCDR2 서열을 포함하거나, 또는 이들 CDR 아미노산 서열과 1개 아미노산 치환에 의한 차이가 있는 서열을 포함하고, 하기 vhCDR3 및 clCDR3 서열을 포함하며,

vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3이 하기로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 항-PVRIG 항체:

- 서열번호 885로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 886으로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 887로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 889로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 890으로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 891로 표시되는 vlCDR3; 및

- 서열번호 981로 표시되는 vhCDR1, 서열번호 982로 표시되는 vhCDR2, 서열번호 983으로 표시되는 vhCDR3, 서열번호 985로 표시되는 vlCDR1, 서열번호 986으로 표시되는 vlCDR2, 및 서열번호 987로 표시되는 vlCDR3.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 항-PVRIG 항체가,

(i) 서열번호 1434와 90% 이상 동일한 중쇄 가변 도메인, 및

(ii) 서열번호 1453과 90% 이상 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-PVRIG 항체.

청구항 30

제28항에 있어서,

상기 항-PVRIG 항체가,

(i) 서열번호 1447과 90% 이상 동일한 중쇄 가변 도메인, 및

(ii) 서열번호 1462와 90% 이상 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-PVRIG 항체.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 암을 치료하기 위한 것이며, T 세포 및/또는 NK 세포를 활성화하는 것인, 항-PVRIG 항체.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기 항-PVRIG 항체가 추가적인 면역 검사점(immune checkpoint)을 표적화하는 항체와 조합하여 사용되는 것인, 항-PVRIG 항체.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 추가적인 면역 검사점을 표적화하는 길항 항체가 항-TIGIT 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-LAG-3 항체, 항-TIM-3 항체, 항-BTLA 항체, 항-B7-H4 항체, 항-B7-H3 항체 및 항-VISTA를 포함하는 것인, 항-PVRIG 항체.

청구항 34

항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1434의 중쇄 가변 도메인의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3; 및

ii) 서열번호 1453의 경쇄 가변 도메인의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3

을 포함하고,

상기 CDR 들이 0 내지 4개 치환을 포함하되, 개별 CDR 이 1개 초과의 치환을 포함하지는 않고, vhCDR3 및 vlCDR3 는 치환을 포함하지 않고,

상기 환자의 상기 T 세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 35

항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1434와 90% 이상의 동일성을 나타내는 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1453과 90% 이상의 동일성을 나타내는 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하되,

서열번호 1434의 각각의 개별 vhCDR이 1개 이하의 치환을 포함하고, vhCDR3 는 치환을 포함하지 않고,

서열번호 1453의 각각의 개별 vlCDR이 1개 이하의 치환을 포함하고, vlCDR3 는 치환을 포함하지 않고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 36

항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1447로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3; 및

ii) 서열번호 1462로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3

을 포함하고,

상기 CDR 들이 0 내지 4개 치환을 포함하되, 상기 각 CDR 이 1개 초과의 치환을 포함하지는 않고, vhCDR3 및

vlCDR3 는 치환을 포함하지 않고,

상기 환자의 상기 T 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 37

항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1447과 90% 이상의 동일성을 나타내는 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1462와 90% 이상의 동일성을 나타내는 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하되,

서열번호 1447의 각각의 개별 vhCDR이 1개 이하의 치환을 포함하고, vhCDR3 는 치환을 포함하지 않고,

서열번호 1462의 각각의 개별 vlCDR이 1개 이하의 치환을 포함하고, vlCDR3 는 치환을 포함하지 않고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 38

항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) 하기를 포함하는 중쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 885 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 885 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 vhCDR1;

ii) 서열번호 886 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 886 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 vhCDR2;

iii) 서열번호 887 의 vhCDR3; 및

b) 하기를 포함하는 경쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 889 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 889 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 vlCDR1;

ii) 서열번호 890 또는 1개 아미노산 치환을 포함하는 서열번호 890 변이체로 이루어진 군에서 선택되는 vlCDR2;

iii) 서열번호 891 의 vlCDR3

을 포함하고,

상기 CDR 들이 0 내지 4개 치환을 포함하고,

상기 환자의 상기 T 세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 39

항-PD-L1 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1434로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3 을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1453로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 40

항-PD-L1 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1447로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3 을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1462로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 41

항-PD-L1 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) 하기를 포함하는 중쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 885 를 포함하는 vhCDR1;

ii) 서열번호 886 를 포함하는 vhCDR2;

iii) 서열번호 887 를 포함하는 vhCDR3; 및

b) 하기를 포함하는 경쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 889 를 포함하는 vlCDR1;

ii) 서열번호 890 를 포함하는 vlCDR2;

iii) 서열번호 891 를 포함하는 vlCDR3

을 포함하고,

상기 환자의 상기 T 세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 42

항-PD-L1 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) VH-CH1-힌지-CH2-CH3 를 포함하는 중쇄로서, 상기 VH 가 서열번호 1434 이고, 상기 CH1-힌지-CH2-CH3 영역이 IgG4 에서 유래한 것인, 중쇄; 및

b) VL-CL 을 포함하는 경쇄로서, 상기 VL 이 서열번호 1453 이고, 상기 CL 영역이 인간 카파 2 경쇄에서 유래한 것인, 경쇄

를 포함하는, 조성물.

청구항 43

항-PD-L1 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) VH-CH1-힌지-CH2-CH3 를 포함하는 중쇄로서, 상기 VH 가 서열번호 1447 이고, 상기 CH1-힌지-CH2-CH3 영역이 IgG4 에서 유래한 것인, 중쇄; 및

b) VL-CL 을 포함하는 경쇄로서, 상기 VL 이 서열번호 1462 이고, 상기 CL 영역이 인간 카파 2 경쇄에서 유래한 것인, 경쇄

를 포함하는, 조성물.

청구항 44

항-PD-1 단백질 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1434로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3 을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1453로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 45

항-PD-1 단백질 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1447로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3 을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1462로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 46

항-PD-1 단백질 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) 하기를 포함하는 중쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 885 를 포함하는 vhCDR1;

ii) 서열번호 886 를 포함하는 vhCDR2;

iii) 서열번호 887 를 포함하는 vhCDR3; 및

b) 하기를 포함하는 경쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 889 를 포함하는 vlCDR1;

ii) 서열번호 890 를 포함하는 vlCDR2;

iii) 서열번호 891 를 포함하는 vlCDR3

을 포함하고,

상기 환자의 상기 T 세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 47

항-PD-1 단백질 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) VH-CH1-힌지-CH2-CH3 를 포함하는 중쇄로서, 상기 VH 가 서열번호 1434이고, 상기 CH1-힌지-CH2-CH3 영역이 IgG4 에서 유래한 것인, 중쇄; 및

b) VL-CL 을 포함하는 경쇄로서, 상기 VL 이 서열번호 1453 이고, 상기 CL 영역이 인간 카파 2 경쇄에서 유래한 것인, 경쇄

를 포함하는, 조성물.

청구항 48

항-PD-1 단백질 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) VH-CH1-힌지-CH2-CH3 를 포함하는 중쇄로서, 상기 VH 가 서열번호 1447이고, 상기 CH1-힌지-CH2-CH3 영역이 IgG4 에서 유래한 것인, 중쇄; 및

b) VL-CL 을 포함하는 경쇄로서, 상기 VL 이 서열번호 1462이고, 상기 CL 영역이 인간 카파 2 경쇄에서 유래한 것인, 경쇄

를 포함하는, 조성물.

청구항 49

항-TIGIT 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1434로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3 을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1453로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 50

항-TIGIT 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

i) 서열번호 1447로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3 을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 및

ii) 서열번호 1462로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

상기 환자의 상기 T-세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 51

항-TIGIT 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) 하기를 포함하는 중쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 885 를 포함하는 vhCDR1;

ii) 서열번호 886 를 포함하는 vhCDR2;

iii) 서열번호 887 를 포함하는 vhCDR3; 및

b) 하기를 포함하는 경쇄 가변 도메인:

i) 서열번호 889 를 포함하는 vlCDR1;

ii) 서열번호 890 를 포함하는 vlCDR2;

iii) 서열번호 891 를 포함하는 vlCDR3

을 포함하고,

상기 환자의 상기 T 세포 및/또는 NK 세포의 서브세트가 활성화되는, 조성물.

청구항 52

항-TIGIT 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) VH-CH1-힌지-CH2-CH3 를 포함하는 중쇄로서, 상기 VH 가 서열번호 1434 이고, 상기 CH1-힌지-CH2-CH3 영역이 IgG4 에서 유래한 것인, 중쇄; 및

b) VL-CL 을 포함하는 경쇄로서, 상기 VL 이 서열번호 1453 이고, 상기 CL 영역이 인간 카파 2 경쇄에서 유래한 것인, 경쇄

를 포함하는, 조성물.

청구항 53

항-TIGIT 항체 및 항-PVRIG 항체를 포함하는, 암 환자에서 T-세포 및/또는 NK 세포를 활성화하기 위한 조성물로서,

상기 항-PVRIG 항체가:

a) VH-CH1-힌지-CH2-CH3 를 포함하는 중쇄로서, 상기 VH 가 서열번호 1447 이고, 상기 CH1-힌지-CH2-CH3 영역이 IgG4 에서 유래한 것인, 중쇄; 및

b) VL-CL 을 포함하는 경쇄로서, 상기 VL 이 서열번호 1462 이고, 상기 CL 영역이 인간 카파 2 경쇄에서 유래한 것인, 경쇄

를 포함하는, 조성물.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 미국 특허법(35 U.S.C. §119) 하에서 2015년 2월 19일자로 출원된 USSN 62/118,208호 및 2015년 3월 31일자로 출원된 USSN 62/141,120, 2015년 10월 1일자로 출원된 USSN 62/235,823에 대한 우선권을 주장하며, 이들 기초출원은 모두 그들의 전문이 본 명세서에 명백하게 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 나이브 T 세포는 생산적으로 활성화되기 위해 항원 제시 세포(항원-presenting cell: APC)로부터의 두 독립적 신호를 수신하여야 한다. 처음에, 신호 1은 항원-특이적이며, T 세포 항원 수용체가 APC 상에서 적절한 항원-MHC 복합체와 만날 때 생긴다. 면역 반응의 운명은 APC-발현 리간드와 맞물리는 T 세포 공동자극분자를 통해 전달되는 제2, 항원-독립적 신호(신호 2)에 의해 결정된다. 이런 제2 신호는 자극(양성 공동 자극) 또는 저해(음성 공동 자극 또는 공동 저해) 중 하나일 수 있었다. 공동 자극 신호의 부재 하에서, 또는 공동 저해 신호의 저해 하에서, T-세포 활성화는 손상 또는 중단되는데, 이는 항원-특이적 무반응(T-세포 아네르기(anergy)로서 알

려짐)의 상태를 야기할 수 있거나, 또는 T-세포 세포자멸사를 초래할 수 있다.

[0004] 공동자극 분자 쌍은 보통 APC 상에서 발현된 리간드 및 T 세포 상에서 발현된 그들의 동족 수용체로 이루어진다. 공동자극분자의 프로토타입 리간드/수용체 쌍은 B7/CD28 및 CD40/CD40L이다. B7 패밀리는 구조적으로 관련된, 세포-표면 단백질 리간드로 이루어지는데, 이는 면역 반응에 대한 자극 또는 저해 유입을 제공할 수 있다. B7 패밀리의 구성원은 적어도 하나의 가변 또는 불변 면역글로불린 도메인을 함유하는 세포외 도메인과 구조적으로 관련된다.

[0005] 양성과 음성 공동 자극 신호는 둘 다 세포-매개 면역 반응의 조절에서 중요한 역할을 하며, 이들 신호를 매개하는 분자는 면역조절을 위한 효과적인 표적이 되는 것으로 입증되었다. 이 지식에 기반하여, 공동자극분자의 표적화를 수반하는 몇몇 치료적 접근이 개발되었고, 암 환자에서 면역 반응의 켜짐(turning on)에 의한 암의 예방 및 치료에, 또는 면역 반응의 꺼짐(turning off)을 방지하는 데 그리고 자가면역질환 및 염증 질환뿐만 아니라 동종이계 이식 거부의 예방 및 치료에 대해 유용한 것으로 나타났으며, 각각은 이들 병리적 병태를 지니는 대상체에서 비제어 면역 반응의 꺼짐에 의하거나, 또는 음성 공동자극(또는 공동저해)에 의한 "신호 꺼짐"의 유도에 의한다.

[0006] B7 리간드에 의해 전달되는 신호의 조작은 자가면역, 염증 질환, 및 이식거부반응의 치료에서의 가능성을 나타내었다. 치료적 전략은 리간드에 대해 또는 공동자극 쌍의 수용체에 대해 단클론성 항체를 이용하거나, 또는 적절한 리간드와 결합하고 차단할 수 있는 공동자극 수용체로 구성된 가용성 융합 단백질을 이용하는 공동자극의 차단을 포함한다. 다른 전략은 저해 리간드의 가용성 융합 단백질을 이용하는 공동 저해의 유도이다. 이들 접근은 자가- 또는 동종-반응성 T 세포(각각 자가면역질환 또는 이식에서 병원성 과정을 초래함)의 종국적 결실에 적어도 부분적으로 의존하는데, 이는 (세포 생존 유전자를 유도하는) 공동자극이 없을 때, T 세포가 세포자멸사의 유도에 고도로 민감하게 되기 때문일 가능성이 있다. 따라서, 병원체에 대해 방어하는 면역계의 능력을 손상시키는 일 없이, 공동 자극 신호를 조절할 수 있는 신규한 제제는 이러한 병리학적 병태의 치료 및 예방에 대해 고도로 유리하다.

[0007] 공동자극 경로는 종양 발생에서 중요한 역할을 한다. 흥미롭게도, 종양은 B7-CD28 및 TNF 패밀리에서 공동자극 인자의 저해를 통해 T 세포 활성화를 지연시킴으로써 뿐만 아니라 항-종양 T 세포 반응을 저해하는 조절 T 세포를 끌어당김으로써 면역 파괴를 피하는 것으로 나타났다(문헌[Wang (2006), "Immune Suppression by Tumor Specific $CD4^+$ Regulatory T cells in Cancer", *Semin. Cancer. Biol.* 16:73-79; Greenwald, et al. (2005), "The B7 Family Revisited", *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-48; Watts (2005), "TNF/TNFR Family Members in Co-stimulation of T Cell Responses", *Ann. Rev. Immunol.* 23:23-68; Sadum, et al., (2007) "Immune Signatures of Murine and Human Cancers Reveal Unique Mechanisms of Tumor Escape and New Targets for Cancer Immunotherapy", *Clin. Canc. Res.* 13(13): 4016-4025] 참조). 이러한 종양 발현 공동 자극 분자는 매력적인 암 바이오마커가 되었고, 종양-관련 항원(tumor-associated antigen: TAA)으로서 작용할 수 있다. 더 나아가, 공동자극 경로는 개시 수준 및 종양 전이 내의 효과기 기능 둘 다에서 T 세포 의존적 면역 반응을 약화시키는 면역학적 검사점으로서 동정되었다. 조작된 암 백신은 계속해서 개선되며, 이러한 면역학적 검사점이 치료적 항-종양 반응을 유도하는 백신의 능력에 대한 주된 장벽이라는 것은 분명해지고 있다. 이와 관련하여, 공동자극분자는 능동(백신접종) 및 수동(항체-매개) 암 면역요법에 대한 애주번트로서 작용하여, 면역관용(immune tolerance)을 방해하고, 면역계를 자극하는 전략을 제공한다.

[0008] 과거 십년에 걸쳐, 다양한 공동자극 단백질에 대한 작용제 및/또는 길항제는 자가면역질환, 이식편 거부반응, 알레르기 및 암을 치료하기 위해 개발되었다. 예를 들어, RA 치료를 위해 승인된 CTLA4-Ig(아바타셉트, 오렌시아(Orencia)(등록상표)) 급성 신장 이식거부반응의 예방을 위한 돌연변이된 CTLA4-Ig(벨라타셉트, 룰로직스(Nulojix)(등록상표)) 및 흑색종의 치료를 위해 최근에 승인된 항-CTLA4 항체(이플리무맙, 예르보이(Yervoy)(등록상표))가 있다. 다른 공동자극 조절제, 예컨대 머렉사(Merck)의 항-PD-1 항체(Keytruda(등록상표)) 및 BMS(옵디보(Opdivo)(등록상표))가 승인되었고, 암 치료에 대해 승인되었으며, 바이러스 감염에 대해서도 시험 중에 있다.

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 PVRIG 면역조절 항체를 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0010] 따라서, 본 발명의 목적은 환자에게 항-PVRIG 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 환자의 CTL의 서브세트는 활성

화되는, 환자의 세포독성 T 세포(CTL)를 활성화시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 추가 목적은 환자에게 항-PVRIG 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 환자의 NK 세포의 서브세트는 활성화되는, 환자의 NK 세포를 활성화시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 추가적인 목적은 환자에게 항-PVRIG 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 환자의 γδ T 세포의 서브세트는 활성화되는, 환자의 γδ T 세포를 활성화시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 추가 목적은 환자에게 항-PVRIG 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 환자의 Th1 세포의 서브세트는 활성화되는, 환자의 Th1 세포를 활성화시키는 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 추가적인 목적은 환자에게 항-PVRIG 항체를 투여하는 단계를 포함하는, PVRIG와 PVLR2의 상호작용과 관련된 병태를 갖는 환자에서 이들의 상호작용을 저해하는 방법을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 추가 목적은 환자에게 항-PVRIG 항체를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 암은 치료되는, 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 추가적인 목적은 상기 약술한 바와 같은 방법을 제공하는 것이되, 항-PVRIG 항체는 CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체로부터의 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, v1CDR1, v1CDR2 및 v1CDR3 서열을 포함한다.

[0017] 본 발명의 추가적인 목적은 상기 약술한 바와 같은 방법을 제공하는 것이되, 항-PVRIG 항체는 CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체로부터의 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, v1CDR1, v1CDR2 및 v1CDR3 서열을 포함하는 항체와의 결합을 위해 경쟁한다.

[0018] 본 발명의 추가 목적은 상기 약술한 바와 같은 방법을 제공하는 것이되, 항-PVRIG 항체는 CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0019] 본 발명의 추가 목적은 상기 약술한 바와 같은 방법을 제공하는 것이되, 항-PVRIG 항체는 CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체와의 결합을 위해 경쟁한다.

[0020] 본 발명의 추가 목적은 상기 약술한 바와 같은 방법을 제공하는 것이되, 항-PVRIG 항체는 CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체로부터의 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, v1CDR1, v1CDR2 및 v1CDR3 서열을 포함한다.

[0021] 본 발명의 추가 목적은 상기 약술한 바와 같은 방법을 제공하는 것이되, 상기 -PVRIG 항체는 CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010,

CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체로부터의 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3 서열을 포함하는 항-PVRIG 항체로 이루어진 군으로부터 선택된 항체와의 결합을 위해 경쟁한다.

[0022] 본 발명의 추가 목적은 a) 환자로부터의 조직을 항-PVRIG 항체와 접촉시키는 단계; 및 b) 암의 존재의 표시로서 조직에서의 PVRIG의 과발현의 존재를 결정하는 단계를 포함하는 암을 진단하는 방법을 제공하는 것이다. 항-PVRIG 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같고 상기 약술한 바와 같을 수 있다.

[0023] 본 발명의 추가적인 목적은 CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체로부터의 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3 서열을 포함하는, 항-PVRIG 항체인 항체를 포함하는 항원 결합 도메인을 제공하는 것이다.

[0024] 본 발명의 추가 목적은 CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-PVRIG 항체인 항-PVRIG 항원 결합 도메인(항체를 포함)을 제공하는 것이다.

[0025] 본 발명의 추가 목적은 h518-1, h518-2, h518-3, h518-4, h518-5, h524-1, h524-2, h524-3, h524-4, h530-1, h530-2, h530-3, h530-4, h530-5, h538.1-1, h538.1-2, h538.1-3, h538.1-4, h538.2-1, h538.2-2 및 h538.2-3으로 이루어진 군으로부터 선택된 항-PVRIG 항체인 항-PVRIG 항원 결합 도메인(항체를 포함)을 제공하는 것이다(도 90에 도시한 바와 같음).

[0026] 본 발명의 추가적인 목적은 CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체로부터의 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3 서열을 포함하는, 항-PVRIG 항체인 항체를 포함하는, 항원 결합 도메인을 제공하는 것이다.

[0027] 본 발명의 추가 목적은: a) 항체로부터의 vhCDR1, vhCDR2 및 vhCDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 제1 핵산; 및 b) 항체로부터의 vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 제2 핵산을 포함하는 핵산 조성물을 제공하는 것이다. 항체는 CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549, CHA.7.550, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 본 발명의 추가적인 목적은 본 명세서에서 그리고 상기에 약술한 바와 같은 제1 핵산 및 제2 핵산을 포함하는 발현 벡터 조성물을 제공하는 것이다.

[0029] 본 발명의 추가 목적은 단일 발현 벡터 또는 2개의 발현 벡터로서 발현 벡터 조성물을 포함하는 숙주 세포를 제

공하는 것이다.

[0030] 본 발명의 추가적인 목적은 a) 항체가 생성되는 조건 하에서 본 발명의 숙주 세포를 발현 벡터(들)와 함께 배양시키는 단계; 및 b) 상기 항체를 회수하는 단계를 포함하는, 항-PVRIG 항체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 본 발명의 작용 메커니즘의 개략적 제시를 도시한 도면.

도 2는 다양한 정상 인간 조직에서 PVRIG의 mRNA 발현을 제시한 도면.

도 3은 말초혈액 및 골수(GSE49910에 기반함)로부터 유래된 다양한 면역 집단에서 PVRIG의 mRNA 발현을 제시한 도면.

도 4는 다양한 CD3+ 림프구 집단(GSE47855에 기반함)에서 PVRIG의 mRNA 발현을 제시한 도면.

도 5a, 도 5b 및 도 5c는 특정 세포 집단에서 PVRIG의 mRNA 발현을 제시한 도면. 도 5a는 레이저 포획 현미경(GSE39397에 기반함)에 의해 얻어진 특정 세포 집단에서 PVRIG의 mRNA 발현을 제시한다. 도 5b는 정상 및 암 환자로부터의 CD4 T-세포에서의 PVRIG의 mRNA 발현뿐만 아니라 배출 림프절 및 TIL 형태 유방암 환자로부터의 발현 형태 CD4 T-세포 발현(GSE36765에 기반함)을 제시한다. 도 5c는 여포성 림프종 종양 및 편도로부터 유래된 CD8 및 CD4 T-세포로부터의 PVRIG의 mRNA 발현(GSE27928에 기반함)을 제시한다.

도 6은 GTE에 기반한 정상 조직에서의 PVRIG 발현을 제시한 도면. 발현 수준은 log2(RPKM) 값(동정된 단편/백만 번의 판독/킬로베이스)으로 나타낸다. 1 초과의 값은 고발현으로 고려된다. 조직은 상부로부터 하부까지 중위 발현에 의해 랭크된다. 플롯 상의 각각의 점은 단일 샘플을 나타낸다.

도 7은 TCGA에 기반한 암성 조직 내 PVRIG 발현을 제시한 도면. 발현 수준은 log2(RPKM) 값(동정된 단편/백만 번의 판독/킬로베이스)으로 나타낸다. 1 초과의 값은 고발현으로 고려된다. 조직은 상부로부터 하부까지 중위 발현에 의해 랭크된다. 플롯 상의 각각의 점은 단일 샘플을 나타낸다.

도 8은 농축 분석의 히트맵(heatmap) 표현이 3가지 범주(단백질 상호작용, 경로 및 질환 관련)를 초래한다는 곳을 도시한 도면. 결과를 상부로부터 하부까지 행마다 평균 p-값에 의해 랭크한다. 각각의 범주로부터의 상부 10개의 결과만을 나타낸다. 회색 정사각형은 p-값<0.05를 나타낸다. 히트맵에서 각각의 칼럼은 고도로 상관 관계가 있는 유전자의 목록으로부터 유래된 정상 또는 암 조직에 대응한다(적어도 50개 샘플을 이용하여 r>0.55). 히트맵에서 나타낸 바와 같이, PVRIG는 면역 반응 및 면역 질환과 강하게 상관관계가 있는 T 세포 유전자 발현 서명과 상관관계가 있다.

도 9는 정상 피부 대 흑색종(GTEx 및 TCGA 분석)에서의 PVRIG 발현을 제시한 도면. 이러한 과발현은 추가적인 고형 종양에서 관찰되고, 종양 미세환경에서의 침윤성 림프구 및 NK 세포로부터 초래된다. 정상 상태에서, 침윤성 면역 세포는 존재하지 않으며, 따라서 PVRIG 발현 수준은 매우 낮다.

도 10은 폐 선암종, 결장 선암종 및 흑색종에서의 몇몇 T 세포 마커와 함께 TCGA 샘플로부터의 흑색종에서의 PVRIG 및 PD1의 상관관계를 제시한 도면. 마커 CD3은 T 세포에 대한 일반적 마커이고, 또한 NKT 세포 상에서 발현된다. CD4 및 CD8 마커는 T 세포의 하위집단을 특성규명하기 위해 사용된다.

도 11은 인간 PBL 상에서의 PVRIG 발현을 도시한 도면. 두 공여자로부터 유래된 인간 PBL을 PVRIG 발현에 대해 평가하였다. 공여자 61과 공여자 40은 둘 다 항-PVRIG 특이적 Ab에 의한 상당한 염색을 나타내었다.

도 12는 PVRIG-Ig가 시험한 모두 4가지의 인간 흑색종 세포주 MEL-23, Mel-624 및 Mel-624.38 및 mel-888에 대해 강한 결합을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 결합은 조작된 흑색종 특이적 T 세포와 함께 공동 배양에 의해 영향받지 않는다. 회색선은 아이소타입 대조군에 대응하고, 검정색 실선은 PVRIG-ECD-Ig에 대응한다.

도 13은 PVRIG와 T 세포 및 T 세포의 하위집단과의 상관관계를 도시한 도면. CD3G는 T 세포 수용체 복합체의 구성성분이고, CD4는 T 헬퍼 세포의 마커이며, CD8A는 세포독성 T 세포을 동정하기 위해 사용한 CD8 단백질의 구성성분이다. PVRIG는 본 명세서에 나타낸 폐 선암종, 결장 선암종 및 흑색종을 포함하는 다수 유형의 종양에서 T 세포와 고도로 상관관계가 있었다.

도 14는 확인/특이성 선별로부터의 대표적인 이미지를 도시한 도면. 1차 선별로부터의 모든 히트, 및 EGFR-발현 벡터(음성 대조군)을 2회 중복해서 재배열/발현시키고 나서, 20㎍/㎖로 PVRIG를 이용하여 프로빙하였다. 강한

강도에 의한 특정 히트는 녹색으로 나타낸다(PVRL2). 비-특이적 히트를 검정색으로 나타낸다. 다른 약한 히트(MAG)는 또한 이후에 다른 리간드에 결합하는 것으로 나타났고, 따라서 이는 특이적이지 않음을 시사한다.

도 15A 내지 도 15E는 마우스 CD4 T 세포 활성화에 대한 다양한 PVRIG-ECD-Ig M:M 단백질의 효과를 제시한 도면. 물질 및 방법에서 기재하는 바와 같이 10㎍/㎖ PVRIG-ECD Ig(배취 #198) 또는 대조군 mIgG2a의 존재 하에 플레이트를 항-CD3 mAb(2㎍/㎖)로 코팅하였다. 2㎍/㎖의 가용성 항-CD28의 존재 하에 웰 당 $1x10^5$ CD4+CD25- 마우스 T 세포와 함께 웰을 플레이팅하였다. (A) 자극 후 48시간에 유세포분석에 의해 CD69의 발현을 분석하고 나서, 대표적인 히스토그램을 나타낸다. 각각의 막대는 2회 중복 배양물의 평균이며, 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. (B 내지 C) 자극 후 48시간에 배양 상청액을 수집하고 나서, 마우스 IL-2 및 IFNɣ 수준을 ELISA에 의해 분석하였다. 결과를 2회 중복 샘플의 평균 ± 표준 오차로서 나타낸다. (D) 고정된 PVRIG-ECD Ig의 용량 반응 효과(표면 CD69 (D) 및 IFNɣ 분비 (E)에 대해 도 92BB를 제시한다. 각각의 막대는 3회 중복 배양물의 평균이며, 오차 막대는 표준 오차를 나타낸다.

도 16은 특정 항체를 이용하는 PVRIG 형질도입 PBL에 대한 FACS 분석을 제시한 도면. 단백질에 대해 (형질도입된 빈 벡터에 대해) 양성으로 염색된 세포의 백분율을 제공한다.

도 17은 특정 항체를 이용하는 PVRIG(F4 TCR과 함께, 또는 F4 TCR과의 2-시트론성 벡터 내에서) 및 NGFR 형질도입 PBL에 대한 FACS 분석을 도시한 도면. 단백질에 대해 (형질도입된 빈 벡터에 대해) 양성으로 염색된 세포의 백분율이 제공된다.

도 18A 내지 도 18B는 형질도입 특이적 TCR로부터의 베타쇄의 세포 외 도메인을 인식하는 특정 단클론성 항체를 이용하여 실험 1(도 18A)에 대해 그리고 실험 2(도 18B)에서 TCR 형질도입 자극 PBL에 대해 수행된 FACS 분석을 도시한 도면. 양성으로 염색된 세포의 백분율을 제공한다.

도 19는 PBL을 발현시키는 F4의 발현이 빈 벡터의 발현에 비해 SK-MEL23, MEL-624 및 MEL-624.38과의 공동 배양 시 IFNɣ 분비 감소를 야기한다는 곳을 도시한 도면.

도 20A 내지 도 20B는 공동 형질도입에 의한 PBL에서의 PVRIG 및 F4의 발현(도 20A)이 흑색종 세포주와의 공동 배양에서 IFNɣ 분비에 영향을 미치지 않는다는 것을 도시한 도면. 2-시스트론성 벡터를 이용하는 PBL 내 PVRIG 및 F4의 발현(도 20B)은 빈 벡터의 발현에 비해 SK-MEL23, MEL-624 및 MEL-624.38과의 공동 배양 시 IFNɣ 분비의 감소를 야기한다.

도 21은 2-시스트론성 벡터를 이용하는 PBL 내 PVRIG 및 F4의 발현이 흑색종 세포주와의 공동 배양 시 T 세포 매개 세포독성의 감소를 야기한다는 것을 도시한 도면.

도 22는 저수준, 변화 없음 및 고수준의 고갈된 T 세포의 3가지 하위그룹에서의 PVRIG 발현을 도시한 도면. 4가지 마커(CD8A, PD-1, TIM-3 및 TIGIT)의 고수준 발현에 기반하여 고갈된 T 세포를 선택하였다. 어떤 것도 임의의 검출가능한 수준의 PVRIG를 갖지 않았기 때문에 저발현 샘플은 나타나지 않는다.

도 23A 내지 도 23B: 이소성으로 발현된 인간 PVRIG 단백질의 웨스턴 블롯 분석. 인간 PVRIG-플래그를 암호화하는 발현 작제물로(레인 2) 또는 빈 벡터로(레인 1) 이전에 형질감염시킨 HEK293 세포 풀의 전체 세포 추출물을, 항-플래그 항체(23A) 또는 항-PVRIG 항체(23B)를 이용하는 WB에 의해 분석하였다.

도 24: FACS 분석에 의한 HEK293 세포 이소성 발현 인간 PVRIG-플래그 단백질의 세포 표면 발현. 인간 PVRIG-플래그 단백질을 안정하게 발현시키는 HEK293 세포를 분석하기 위해 항-PVRIG pAb(압노바(Abnova))를 사용하였다. 빈 벡터를 발현시키는 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 염소 항-마우스 PE-컨쥬게이팅된 2차 Ab에 의해 검출을 수행하고 나서, FACS에 의해 분석하였다.

도 25는 실시예에서 사용되는 인간 PVRIG의 전장 서열(2가지 상이한 메티오닌 출발 지점을 나타냄) 및 PVRIG Fc 융합 단백질을 도시한 도면. 신호 펩타이드는 밑줄표시하고, ECD는 이중 밑줄표시하며, Fc 도메인은 점선 밑줄표시한다.

도 26은 인간 폴리오바이러스 수용체-관련 2 단백질의 서열(PVLR2, 또한 넥틴-2, CD112 또는 헤르페스바이러스 유입 매개체 B, (HVEB)로서 알려짐), **실시예 5**에 나타낸 바와 같은 PVRIG의 결합 상대를 도시한 도면. PVLR2는 인간 혈장막 당단백질이다.

도 27는 PVRIG를 과발현시키도록 조작된 HEK 세포에 대한 PVRIG 항체 특이성을 도시한 도면. 데이터는 증가된 항체 농도의 함수로서 절대 기하학적 MFI(gMFI) 측정을 나타낸다. 정사각형이 있는 검정색 파선은 대표적인 항-

인간 PVRIG 항체(CPA.7.021)에 의한 HEK hPVRIG 세포의 염색을 나타내고, 원이 있는 검정색 실선은 동일한 항체에 의한 HEK 모 세포의 염색을 나타낸다.

도 28은 qPCR에 의해 다양한 암 세포주에서 PVRIG RNA를 평가한 도면. 나타낸 데이터는 $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ 방법에 의해 평가한 바와 같은 Expi 세포 내 수준 초과로의 배수 변화로서 세포주 내 PVRIG RNA의 상대적 발현이다.

도 29는 PVRIG RNA가 qPCR에 의해 분류된 PBMC 서브세트에서 평가되었다는 것을 도시한 도면. 나타낸 데이터는 $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ 방법에 의해 평가한 바와 같은 HEK GFP 세포 내 수준 이상으로의 배수 변화로서 각각의 서브세트 내 PVRIG RNA의 상대적 발현이다. D47 내지 D49는 3명의 개개 공여자를 나타낸다. CD4는 CD4 T 세포를 나타내고, CD8은 CD8 T 세포를 나타내며, CD14는 단핵구를 나타내며, CD56은 NK 세포를 나타낸다.

도 30A 내지 도 30B. 도 30A: qPCR에 의해 나이브 및 활성 조건 하에 분류된 CD4 T 세포(CD4) 및 NK 세포(NK)에서 PVRIG RNA를 평가하였다. 3일 동안 인간 T 세포 자극제 다이나비드(dynabead) 및 50U/㎖ IL-2를 이용하여 CD4 T 세포를 자극하였다. 50U/㎖ IL-2 중에서 3일 동안 NK 세포를 자극하였다. 나타낸 데이터는 $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ 방법에 의해 평가하여 expi 세포 내 수준 초과의 배수 변화로서 각각의 서브세트에서 PVRIG RNA의 상대적 발현이다. Jurkat는 양성 대조군으로서 포함된다. D47 내지 D49는 3명의 개개 공여자를 나타낸다. 도 30B qPCR에 의해 나이브 및 활성 조건 하에서 분류된 CD8 T 세포에서 PVRIG RNA를 평가하였다. 3일 동안 인간 T 세포 자극제 다이나비드 및 100U/㎖ IL-2를 이용하여 CD8 T 세포를 자극하였다. 나타낸 데이터는 $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ 방법에 의해 평가한 바와 같은 expi 세포 내 수준 이상으로의 배수 변화로서 각각의 서브세트 내 PVRIG RNA의 상대적 발현이다. Jurkat는 양성 대조군으로서 포함된다. D49, 70 및 71은 3명의 개개 공여자를 나타낸다.

도 31a 내지 도 31b는 HEK hPVRIG 조작된 세포주, HEK 모 세포, CA46 세포, 및 Jurkat 세포에 대한 PVRIG 결합 특징을 도시한 도면. HEK OE는 HEK hPVRIG 세포를 나타내고, HEK par는 HEK 모 세포를 나타낸다. Jurkat 및 CA46 데이터에 대해, gMFIr은 그들의 대조군에 비교한 PVRIG 항체 염색의 기하학적 MFI에서의 배수 차이를 나타낸다. 농도는 gMFIr을 계산한 농도를 나타낸다. 항체 결합 특징이 적절한 수학적 적합 요건을 충족시킨다는 신뢰할 만한 적합도는 나타나지 않는다. 일부 항체는 불량한 결합 특징, 특이성 또는 제조능력에 기인하여 일부 조건에서 시험되지 않았다.

도 32a 내지 도 32b는 1차 인간 PBMC, 사이노(cyno) 일시적 과발현 세포 및 사이노 1차 PBMC에 대한 PVRIG 결합 특징을 도시한 도면. Expi 사이노 OE는 cPVRIG에 의해 일시적으로 형질감염된 expi 세포를 나타내고, expi par는 expi 모 세포를 나타낸다. gMFIr은 그들의 대조군에 대해 PVRIG 항체 염색의 기하학적 MFI에서 배수 차이를 나타낸다. 농도는 gMFIr이 계산되는 농도를 나타낸다. 일부 항체는 도 31에서와 같은 불량한 결합 특징, 특이성 또는 제조능력에 기인하여 일부 조건에서 시험되지 않았다. 추가적으로, 선택 항체를 cPVRIG 일시적 세포에 결합하는 그들의 능력 또는 기능성에 기반하여 사이노 PBMC 서브세트 상에서 선별을 위해 분류하였다. CD4 T 세포 상에서의 PVRIG의 발현은 CD8 T 세포에 대해 표에 기재한 것과 유사하다.

도 33은 CA46 및 Jurkat 세포에 대한 PVRIG 항체 특이성을 도시한 도면. 데이터는 증가된 항체 농도의 함수로서 FACS에 의한 절대 기하학적 MFI(gMFI) 측정을 나타낸다. 삼각형이 있는 검정색 실선은 항-인간 PVRIG 항체(CPA.7.021)에 의한 CA46 세포의 염색을 나타내고, 정사각형이 있는 검정색 실선은 Jurkat 세포의 염색을 나타낸다. OV-90(역삼각형이 있는 파선) 및 NCI-H4411(다이아몬드가 있는 파선)을 음성 대조군으로서 나타낸다.

도 34a 내지 도 34d는 cPVRIG 일시적 세포에 대한 PVRIG 항체 교차 반응성을 도시한 도면. 데이터는 cPVRIG 일시적 세포에 대한 음성 결합제(a 내지 b, CPA.7.021) 및 양성 결합제(c 내지 d, CPA.7.024)인 항체의 예를 나타낸다. 회색 민무늬 히스토그램은 대조군 항체를 나타내고, 속이 빈 검정색 히스토그램은 관심 대상의 항체를 나타낸다. 5㎍/㎖의 농도에서 각각의 항체에 의해 세포를 염색하였다.

도 35는 qPCR에 의해 분류된 사이노 PBMC 서브세트에서 cPVRIG RNA를 평가한 도면. 나타낸 데이터는 cPVRIG 유전자의 두 별개의 면적에서 관련된 두 프라이머 세트에 의해 검출된 바와 같이 3명의 사이노 공여자로부터의 평균 Ct 값이다.

도 36A 내지 도 36C는 cPVRIG 단백질을 FACS에 의해 A) CD16+ 림프구(NK 세포), B) CD14+ CD56+ 골수성 세포(단핵구), 및 C) CD3+ 림프구(T 세포)에 대해 평가하였음을 도시한 도면. 데이터를 절대 기하학적 MFI로서 나타내며, 검정색 실선은 배경 형광 수준을 나타낸다. 데이터는 3명의 사이노 공여자에서 시험한 항-인간 PVRIG 항체의 본 발명자들의 샘플을 나타낸다.

도 37a 내지 도 37b는 실시예 5에 기재한 바와 같이 PVRIG의 그의 상대 PVRL2와의 상호작용을 성공적으로 차단하기 위해 결정한 Fab에 대한 CDR 서열을 도시한 도면.

도 38a 내지 도 38aa는 PVRIG에 결합하고 PVRIG 및 PVLR2의 결합을 차단하는 본 발명의 열거된 인간 CPA 항-PVRIG 서열에 대한 가변 중쇄 및 경쇄 도메인, 전장 중쇄 및 경쇄, 및 가변 중쇄 및 가변 경쇄 CDR의 아미노산 서열을 도시한 도면.

도 39a 내지 도 39h는 PVRIG에 결합하지만, PVRIG 및 PVLR2의 결합을 차단하지 않는 본 발명의 8개의 인간 CPA 항-PVRIG 서열에 대한 가변 중쇄 및 경쇄 도메인, 전장 중쇄 및 경쇄, 및 가변 중쇄 및 가변 경쇄 CDR의 아미노산 서열을 도시한 도면.

도 40a 내지 도 40d는 PVRIG에 결합하는 생성된 모든 CPA 항-PVRIG 항체 서열에 대한 CDR(PVRIG 및 PVLR2의 결합을 차단하지 않는 것을 포함함)을 도시한 도면.

도 41a 내지 도 41dd는 각각의 본 발명의 열거된 CHA 항체, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549 및 CHA.7.550의 가변 중쇄 및 경쇄뿐만 아니라 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 및 vlCDR3 서열을 도시한 도면(이들은 마우스로부터의(하이브리도마로부터의) 가변 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다).

도 42는 **실시예 11**로부터의 비닝(binning) 결과를 도시한 도면. 비닝하지 않음: CPA.7.029 및 CPA.7.026(항원에 대한 결합 없음).

도 43은 35 항-PVRIG mAb에 대한 항원의 쌍별 차단("0", 적색 박스) 또는 샌드위칭("1", 녹색 박스)의 이진 행렬(Binary matrix)을 도시한 도면. 행렬의 좌측에 수직으로 열거한 MAb는 ProteOn 어레이에 공유적으로 고정시킨 mAb이다. 행렬의 상부를 수평으로 가로질러 열거한 MAb는 사전 혼합한 항원과 함께 주입한 분석물이었다. 클론 CPA.7.041를 단지 분석물로서 연구하였다. 검정색 박스는 mAb의 수직 블로킹 패턴에 따른 4개의 에피토프 빈의 윤곽을 나타낸다.

도 44는 도 43의 이진 행렬에서 각각의 mAb의 수직 결합 패턴의 계층적 클러스터링 계통도를 도시한 도면. 각각의 그룹 내에서 동일한 에피토프 차단 패턴을 갖는 mAb의 4개의 빈이 있다. 빈 1과 2 사이의 유일한 차이는 빈 1에서의 mAb가 클론 CPA.7.039에 대한 항원 결합을 차단하는 반면, 빈 2의 mAb는 CPA.7.039와 함RP 항원을 샌드위치할 수 있다는 것이다. 클론 CPA.7.050은 모든 다른 클론과 함께 항원을 샌드위치할 수 있다.

도 45A 내지 도 45JJ는 빈 #1에 대한 대표적인 데이터인 모든 다른 고정 mAb와 함께 CPA.7.036에 대한 항원 차단 패턴을 나타내는 센소그램을 도시한 도면. 각각의 패널은 상이한 고정 mAb를 갖는 상이한 ProteOn 칩 어레이 스팟을 나타낸다. 청색 반응은 항원 단독 대조군이다. 검정색 반응은 몰 과량의 항원에서 CPA.7.036의 사전 혼합 용액이다. 회색 반응은 mAb 단독 대조군 주입이다. CPA.7.36은 CPA.7.050(JJ)를 제외하고 모든 다른 mAb에 대한 항원 결합을 차단한다.

도 46A 내지 도 46JJ는 빈 #2에 대한 대표적인 데이터인 모든 다른 고정된 mAb와 함께 CPA.7.034에 대한 항원 차단 패턴을 나타내는 센소그램을 도시한 도면. 각각의 패널은 상이한 고정 mAb를 갖는 상이한 ProteOn 칩 어레이 스팟을 나타낸다. 청색 반응은 항원 단독 대조군이다. 검정색 반응은 몰 과량의 항원에서 CPA.7.34의 사전 혼합 용액이다. 회색 반응은 mAb-단독 대조군 주입이다. CPA.7.34는 CPA.7.039(DD) 및 CPA.7.050(JJ)를 제외하고 모든 다른 mAb에 대한 항원 결합을 차단한다.

도 47A 내지 도 47JJ은 모든 다른 고정 mAb와 함께 CPA.7.039에 대한 항원 차단 패턴을 나타내는 센소그램을 도시한 도면. CPA.7.039는 빈 #3에서의 유일한 mAb이다. 각각의 패널은 상이한 고정 mAb를 갖는 상이한 ProteOn 칩 어레이 스팟을 나타낸다. 청색 반응은 항원-단독 대조군이다. 검정색 반응은 몰 과량의 항원에서 CPA.7.039의 사전 혼합된 용액이다. 회색 반응은 mAb-단독 대조군 주사이다. 패널 C, F, H, J, L, N, R, S, Z, EE, GG, HH, II 및 JJ는 항원의 샌드위칭을 나타낸다.

도 48A 내지 도 48JJ는 모든 다른 고정 mAb와 함께 CPA.7.050에 대한 항원 차단 패턴을 나타내는 센소그램을 도시한 도면. CPA.7.050은 빈 #4에서 유일한 mAb이다. 각각의 패널은 상이한 고정 mAb를 갖는 상이한 ProteOn 칩 어레이 스팟을 나타낸다. 청색 반응은 항원-단독 대조군이다. 검정색 반응은 몰 과량의 항원에서 CPA.7.50의 사전 혼합된 용액이다. 회색 반응은 mAb-단독 대조군 주사이다. 패널 JJ만이 CPA.7.050이 그 자체 이상으로 항원

과 함께 주입되는 경우에 항원 차단을 나타낸다.

도 49는 **실시예 12**의 SPR 실험 결과를 도시한 도면.

도 50A 내지 도 50Q는 포획된 인간 PVRIG 융합 단백질(검정색 선)에 대해 주사된 상청액 중의 항 PVRIG fab의 다중 농도의 SPR 센소그램 데이터를 도시한 도면. 적색선은 상호작용의 k_a 및 k_d를 추정하기 위한 fab의 다중 농도에 대한 1:1 전반적 역학 적합도를 나타낸다. 글자는 또한 얻어진 속도 상수 및 계산된 K_D를 열거한 표 1에 열거된 클론을 나타낸다.

도 51A 내지 도 51C는 포획된 인간 PVRIG 융합 단백질에 결합하는 클론 CPA.7.009 (A), CPA.7.003 (B) 및 CPA.7.014 (C)에 대한 SPR 센소그램을 도시한 도면. 이들은 센소그램이 복잡한, 다중상 역학을 나타내는 예이며, 따라서 속도 상수는 신뢰 가능하게 추정될 수 없었다.

도 52a 내지 도 52b는 실시예 5의 "추가적인 검증 연구 4"로부터의 차단 연구 결과를 도시한 도면.

도 53은 동종-활성화 후에, PVRIG의 발현이 CD4+ T 세포뿐만 아니라 CD8+ T 세포 및 이중 음성 감마 델타 T 세포 상에서 상향 조절되었다는 것을 도시한 도면. 이 상향조절은 시험한 두 공여자 중 하나의 PBMC에서 관찰되었다.

도 54는 **실시예 1**G에서 시험한 인간 세포주를 도시한 도면.

도 55는 **실시예 1**G에서 시험한 마우스 세포주를 도시한 도면.

도 56A 내지 도 56C는 다양한 인간암 세포주에서 인간 PVRIG의 전사체 발현을 도시한 도면. 태그먼 프로브를 이용하는 qRT-PCR에 의해 몇몇 세포주에서 인간 전사체의 검증을 수행하였다. 칼럼 다이어그램은 태그먼 프로브 Hs04189293_g1을 이용하여 관찰된 데이터를 나타낸다. Ct 값을 표에서 상술한다. 분석은 Jurkat, HUT78 및 HL60에서 고 전사체, 및 THP1 및 RPMI8226 세포주에서 더 낮은 수준을 나타낸다.

도 57A 내지 도 57B는 다양한 마우스 세포주에서 마우스 PVRIG의 전사체 발현을 도시한 도면. 태그먼 프로브를 이용하여 qRT-PCR에 의해 몇몇 세포주에서 마우스 전사체의 검증을 수행하였다. 칼럼 다이어그램은 태그먼 프로브 CC70L8H를 이용하여 관찰한 데이터를 나타낸다. Ct 값을 표에서 상술한다. 분석은 NIH/3T3, 렌카(Renca), SaI/N 및 J774A.1에서 고 전사체, 및 CT26 및 B104-1-1 세포주에서 더 낮은 수준을 나타낸다.

도 58은 다양한 세포주의 전체 세포 추출물을 이용하여, 상업적 항-인간 PVRIG 토끼 다클론성 항체(시그마(시그마사), 카탈로그 번호 HPA047497)와 함께 WB에 의해 PVRIG 단백질의 내인성 발현을 분석하였다. 인간 PVRIG를 이소성으로 과발현시킨 HEK293 세포의 추출물(레인 2) 또는 빈 벡터를 이용하여 형질감염시킨 세포(레인 1)를 각각 양성 및 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 59는 PVRIG siRNA로 형질감염시킨 Jurkat 세포주에서 인간 PVRIG 전사체의 qRT-PCR 분석을 도시한 도면. 인간 PVRIG siRNA로 또는 스크램블(scrambled) siRNA로 형질감염시킨 Jurkat 인간 암 세포주를 인간 PVRIG 태그먼 프로브 # Hs04189293_g1을 이용하여 qRT-PCR에 의해 분석하였고, 상기 표에 나타낸 두 하우스키핑(housekeeping) 유전자의 기하평균을 이용하여 정규화시켰다. Ct 값을 표에서 상술한다. PCR 반응의 기술적 3회 중복의 표준 편차를 나타낸다.

도 60은 인간 PVRIG siRNA로 형질감염시킨 Jurkat 인간 세포주에서 인간 PVRIG 단백질의 막 발현을 도시한 도면. 인간 PVRIG siRNA로 형질감염시킨 Jurkat 세포를 단클론성 항-PVRIG Ab Inc, CPA.7.021(좌측 패널, 녹색선)을 이용하거나 또는 IgG2 아이소타입 대조군 항체(좌측 패널, 청색선)를 이용하고 시그마 Ab(우측 패널, 적색선)를 이용하거나 또는 IgG(우측 패널, 청색선)를 이용하여 염색하였다. 스크램블 siRNA로 형질감염시킨 세포를 동일한 항-PVRIG(오렌지색) 또는 아이소타입 대조군(mAb 염색에 대해 좌측 패널 적색선; 시그마 Ab에 대해 패널 녹색 선)을 이용하여 염색시켰다. 세포 세척 후에, PE-염소 항-마우스 2차 컨쥬게이팅된 Ab를 시그마사 Ab에만 첨가하였다.

도 61은 qPCR과 FACS 사이의 상관관계를 나타내는 세포주를 강조하며, 넉다운, HSKG-하우스키핑 유전자, +- 양성, NT-시험하지 않음, X-음성, KD-넉다운에 의해 확인된 이 보고에서 기재된 발견의 요약을 도시한 도면.

도 62는 넉다운에 의해 확인된 qPCR과 FACS 사이의 상관관계를 나타내는 세포주를 강조하는 이 보고에서 기재된 발견의 요약을 도시한 도면. HSKG- 하우스키핑 유전자, +- 양성, NT-시험하지 않음, X-음성, KD-넉다운.

도 63a 내지 도 63d는 본 발명의 각각의 열거한 CPA 항체의 vhCDR1, vhCDR2, vhCDR3, vlCDR1, vlCDR2 및

vlCDR3 서열을 도시하며, CPA.7.001 내지 CPA.7.050은 (파지 디스플레이로부터의) 인간 서열이다.

도 64a 내지 도 64b는 실시예 1B에서의 선별 결과를 도시한 도면.

도 65는 항체를 구체화하며, **실시예 1**I에서 사용된 염색 농도를 도시한 도면.

도 66a 내지 도 66c는 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 서열을 도시한 도면.

도 67은 다수의 인간 PVRIG ECD 단편을 도시한 도면.

도 68은 **실시예 13** 에서 나타낸 바와 같은 CPA.7.021에 대한 결합 곡선을 도시한 도면.

도 69A 내지 도 69C는 **CD137 및 PD-1 표면 발현의 검출**을 도시한 도면. CD8+ T 세포, CD4+ T 세포 및 TIL을 활성화시키고 나서, M&M에서 기재한 바와 같이 4시점에서 시간에 따라 모니터링하였다. 남아있는 또는 활성화된 세포를 림프구에 대해 처음 개폐하고 나서(FSC-A 대 SSC-A), 살아있는 세포를 개폐하고, 추가로 단일선(FSC-H 대 FSC-A), CD4/CD8 양성 세포에 대해 개폐하고 나서, CD137 및 PD1에 대해 개폐하였다. 활성화 시간 과정에 걸쳐 아이소타입 대조군에 대해 정규화한 상이한 시점에 **(A)** CD8+ T 세포**(B)** CD4+ T 세포 및 **(C)** TIL에 대한 PD-1(좌) 및 CD137(우)의 표면 발현.

도 70a 내지 도 70c은 휴지 및 활성화된 CD4+ T 및 CD8+ T 세포에 대한 PVRIG 발현. CD4+ 및 CD8+ T 세포를 활성화시키고 나서, M&M에서 기재한 바와 같이 4시점에서 시간에 따라 모니터링하였다. 생존도 염료를 이용하여 세포를 염색하고, 이어서, 항-PVRIG 및 아이소타입 대조군(7.5□g/㎖)과 함께 인큐베이션시키고 나서, 유세포 분석에 의해 평가하였다. (a) CD4+ T 세포에 대한 발현. 아이소타입 대조군에 비해 24, 48, 72시간 및 144시간 동안 단일선 개폐 후 살아있는 휴지(시간 0) 및 활성화된 CD4+ 세포에 대한 PVRIG의 발현. (b) CD8+ T 세포에 대한 발현. 아이소타입 대조군에 비해 24, 48, 72시간 및 144시간 동안 단일선 개폐 후 살아있는 휴지(시간 0) 및 활성화된 CD8+ 세포에 대한 PVRIG의 발현. 얻어진 형광 강도 값의 기하 평균을 나타낸다. (c) 활성화의 시간 과정에 걸쳐 인간 IgG2 아이소타입에 비해 항-PVRIG-CPA.7.021 ab를 이용하는 배수 유도 염색의 정규화.

도 71a 내지 도 71c은 휴지 및 활성화된 TIL에 대한 PVRIG 발현을 도시한 도면. TIL Mart1 및 209를 M&M에서 기재한 바와 같이 4시점에 걸쳐 활성화하고, 모니터링하였다. 생존도 염료를 이용하여 세포를 염색하고, 이어서, 항-PVRIG 및 아이소타입 대조군(7.5□g/㎖)과 함께 인큐베이션시키고나서, 유세포 분석에 의해 평가하였다. (a) TIL Mart1에 대한 발현. 아이소타입 대조군에 비해 24, 48, 72시간 및 144시간 동안 단일선 개폐 후 살아있는 휴지(시간 0) 및 활성화된 TIL에 대한 PVRIG의 발현. (b) TIL 209에 대한 발현. 아이소타입 대조군에 비해 24, 48, 72시간 및 144시간 동안 단일선 개폐 후 살아있는 휴지(시간 0) 및 활성화된 TIL에 대한 PVRIG의 발현. 얻어진 형광 강도 값의 기하 평균을 나타낸다. (c) 활성화의 시간 과정에 걸쳐 인간 IgG2 아이소타입에 비해 항-PVRIG-CPA.7.021 ab를 이용하는 배수 유도 염색의 정규화.

도 72는 단핵구-유도 DC에 대한 PVRL2의 발현. 아이소타입 대조군(실선과 함께 원)에 대한 시간(일수)의 함수로서 PVRL2 발현(파선과 함께 삼각형)을 나타낸다. 분화 후 일수는 단핵구에 대한 GM-CSF 및 IL-4의 첨가 후 시간을 나타낸다.

도 73A 내지 도 73B는 MLR에서 CD4 및 CD8 T 세포에 대한 PVRIG의 발현을 도시한 도면. 증식(CFSE 낮음) 및 비-증식 T 세포(CFSE 높음)에 대한 PVRIG의 발현을 나타낸다. 데이터는 3개의 개개 CD3 T 세포 공여자로부터 유래되며, PVRIG 항체의 범위로부터 유래된다. CFSE를 X 축 상에서 측정하고 나서, PVRIG 발현을 Y 축 상에서 측정한다. 산점도의 상부 3개 시리즈는 CD4 T 세포에 대한 PVRIG 발현을 나타내고, 하부 3개 시리즈는 CD8 T 세포에 대한 발현을 나타낸다.

도 74A 내지 도 74B는 MLR에서 CD4 및 CD8 T 세포에 대한 PVRIG의 정규화된 발현을 도시한 도면. mIgG1 아이소타입 대조군에 대한 PVRIG의 발현을 분석한 모든 항체에 걸쳐 3명의 개개 CD3 T 세포 공여자로부터 나타낸다.

도 75A 내지 도 75B는 PVRIG 항체가 MLR에서 T 세포 증식을 증가시킨다는 것을 도시한 도면. CFSE가 낮은 세포의 백분율을 표시된 PVRIG 항체로 처리한 MLR 분석으로부터 나타낸다. 각각의 그래프는 하나의 개개 CD3 T 세포 공여자를 나타낸다.

도 76은 T 세포에 대한 PVRIG 항체의 FACS-기반 에피토프 분석. 컨쥬게이팅된 CPA.7.021(파지 캠페인으로부터 유래)의 결합 수준은 본 발명자들의 하이브리도마 캠페인뿐만 아니라 적절한 대조군으로부터 유래된 비컨쥬게이팅된 PVRIG 항체와 함께 T 세포의 사전 인큐베이션 후에 나타낸다. MLR로부터 유래된 CFSE가 낮은 T 세포에 대해 분석을 수행하였다.

도 77은 PVRIG를 과발현시키도록 조작된 HEK 세포에 대한 PVRIG 항체 특이성. 데이터는 증가된 항체 농도의 함수로서 절대 기하학적 MFI(gMFI) 측정을 나타낸다. 정사각형이 있는 검정색 파선은 대표적인 항-인간 PVRIG 항체(CHA.7.518)를 이용하는 HEK hPVRIG 세포의 염색을 나타내고, 원이 있는 검정색 실선은 동일한 항체를 이용하는 HEK 모 세포의 염색을 나타낸다.

도 78은 PVRIG 항체가 Jurkat 세포에 대한 특이성을 나타낸다는 것을 도시한 도면. 데이터는 증가된 항체 농도의 함수로서 FACS에 의한 절대 기하학적 MFI(gMFI) 측정을 나타낸다. 정사각형이 있는 검정색 파선은 항-인간 PVRIG 항체(CHA.7.518)를 이용하는 Jurkat 세포의 염색을 나타내고, 원이 있는 검정색 실선은 mIgG1 대조군 항체를 이용한 염색을 나타낸다.

도 79a 내지 도 79b는 HEK hPVRIG 조작 세포주, HEK 모 세포 및 Jurkat 세포에 대한 PVRIG 하이브리도마 항체 결합 특징을 도시한 도면. HEK OE는 HEK hPVRIG 세포를 나타내고, HEK par는 HEK 모 세포를 나타낸다. Jurkat 데이터에 대해, gMFIr은 그들의 대조군에 대해 PVRIG 항체 염색의 기하학적 MFI의 배수 차이를 나타낸다. 농도는 gMFIr을 계산한 농도를 나타낸다. 결합 없음은 항체가 시험 세포주에 결합하지 않는다는 것을 나타낸다. 강조한 항체는 관심 대상의 '상부 4개의' 항체이다.

도 80a 내지 도 80b는 1차 인간 PBMC, 사이노 과발현 세포, 및 사이노 1차 PBMC에 대한 PVRIG 하이브리도마 항체 결합 특징을 도시한 도면. Expi 사이노 OE는 cPVRIG로 형질감염시킨 expi 세포를 나타내고, expi par는 expi 모 세포를 나타낸다. gMFIr은 그들의 대조군에 대해 PVRIG 항체 염색의 기하학적 MFI의 배수 차이를 나타낸다. 농도는 gMFIr을 계산한 농도를 나타낸다. 시험하지 않음은 항체가 인간 HEK hPVRIG, expi cPVRIG 세포에 대한 결합의 부재, 또는 PBMC 서브세트에 대한 결합 필요를 충족시키지 않음에 기인하여 시험되지 않았음을 나타낸다. 강조한 항체는 관심 대상의 '상부 4개의' 항체이다.

도 81a 내지 도 81b는 FACS-기반 경쟁 분석에서 PVRIG 항체의 차단 능력의 요약을 도시한 도면. 저해의 IC_{50}을 나타낸다. IC_{50} 없음은 이들 항체가 비차단제라는 것을 나타낸다. 강조한 항체는 관심 대상의 '상부 4개의' 항체이다.

도 82는 siRNA를 이용하여 전기천공법 후 24시간에 TIL에서 KD 검증을 수행한 것을 도시한 도면. FACS에 의해 분석한 항 PVRIG 또는 항 PD-1을 이용하여 TIL을 염색하였다. KD 집단의 백분율을 적절한 Ab를 이용하여 염색한 SCR에 대해 계산한다.

도 83A 내지 도 83C은 KD TIL(MART-1 특이적)이 18시간 동안 1:1 E:T로 흑색종 세포 624와 함께 공동배양되고, 항 CD8a 항체뿐만 아니라 항 CD137 항체에 의해 염색되고, FACS에 의해 분석되었다는 것을 도시한 도면. 기하평균 형광 강도를 플롯팅한다 **(A)**. 공동 배양 상청액을 마찬가지로 수집하고 나서, 분비된 사이토카인을 검출하기 위해 Th1 Th2 Th17 혈구 계산 비드 어레이 분석에서 시험하였다. IFNɣ 및 TNF 수준을 검출하였다 **(B,C)**. SCR 대조군에 대한 각각의 처리와 비교함으로써 처리 효과 백분율을 계산한다. 도면은 2회의 독립적 실험의 대표적인 데이터를 나타낸다. 3회 중복 샘플의 스튜던트 t-검정(*P ≤ 0.05, **P ≤ 0.01)에 의해 처리를 비교하였다.

도 84A 내지 도 84B는 KD TIL(F4 gp100 특이적)을 18시간 동안 1:3 E:T로 흑색종 세포 624와 함께 공동배양하고, 항 CD8a 항체뿐만 아니라 항 CD137 항체를 이용하여 염색하고 나서, FACS에 의해 분석한 것을 도시한 도면. 기하평균 형광 강도를 플롯팅한다 **(A)**. 공동 배양 상청액을 마찬가지로 수집하고 나서, 분비된 사이토카인을 검출하기 위해 Th1 Th2 Th17 혈구 계산 비드 어레이 분석에서 시험하였다. IFNɣ 수준을 검출하였다**(B)**. 각각의 처리를 SCR 대조군에 비교함으로써 처리 효과 백분율을 계산한다. 도면은 2회의 독립적 실험의 대표적인 데이터를 나타낸다. 3회 중복 샘플의 스튜던트 t-검정(*P ≤ 0.05, **P ≤ 0.01)에 의해 처리를 비교하였다.

도 85A 내지 도 85B는 TIL가 항-PVRIG Ab(CPA.7.021; 10㎍/㎖) , 항-TIGIT(10A7 클론; 10㎍/㎖) 또는 조합물의 존재 하에서 18시간 동안 1:1 E:T에서 흑색종 세포 624와 함께 공동배양되었음을 도시한 도면. 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인을 검출하기 위해 Th1 Th2 Th17 혈구 계산 비드 어레이 분석에서 시험하였다. IFNɣ **(A)** 및 TNF **(B)** 수준을 검출하였다. 3회 중복 샘플의 스튜던트 t-검정(*P ≤ 0.05, **P ≤ 0.01)에 의해 처리를 비교하였다.

도 86A 내지 도 86F는 MART-1 또는 209 TIL을 항-PVRIG Ab(CPA.7.021; 10㎍/㎖), 항-DNAM1(DX11 클론; 10㎍/㎖) 또는 조합물의 존재 하에서 18시간 동안 1:1 E:T에서 흑색종 세포 624와 함께 공동 배양시켰다는 것을 도시한 도면. 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인을 검출하기 위해 Th1 Th2 Th17 혈구 계산 비드 어레이 분석에서 시험하였다. IFNɣ **(A,D)** 및 TNF **(B,E)** 수준을 검출하였다. TIL을 CD137의 표면 발현에 대해 염색

하였다(C,F).

도 87A 내지 도 87B는 TIL(F4)는 항-PVRIG Ab(CPA.7.021; 10㎍/㎖) , 항-TIGIT(10A7 클론; 10㎍/㎖), 항-PD1(mAb 1B8, Merck; 10㎍/㎖) 또는 조합물의 존재 하에서 18시간 동안 1:3 E:T에서 흑색종 세포 624와 함께 공동 배양시켰다. 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인을 검출하기 위해 Th1 Th2 Th17 혈구 계산 비드 어레이 분석에서 시험하였다. IFNɣ (A) 및 TNF (B) 수준을 검출하였다.

도 88a 내지 도 88i는 각각의 CHA.7.518, CHA.7.524, CHA.7.530, CHA.7.538_1 및 CHA.7.538_2에 대한 4개의 인간화된 서열을 도시한 도면. CHA.7.538_2에 대한 경쇄는 CHA.7.538_1과 동일하다는 것을 주목한다. 각각의 "H1"은 인간 프레임워크에 대해 변화가 없는 "CDR 스왑(swap)"이다. 후속 서열은 더 큰 볼드체로 나타낸 프레임워크 변화를 변경시킨다. CDR 서열은 볼드체로 나타낸다. CDR 정의는 웹사이트 www.bioinf.org.uk/abs/로부터의 AbM이다. 인간 생식계열 및 IMGT(등록상표)로부터의 결합 서열 인터내셔날 이뮤노제네틱스(international ImMunoGeneTics)(등록상표) 정보 시스템 www.imgt.org(설립자 및 임원: 마리에-폴 르프랑(Marie-Paule Lefranc), 프랑스 몽펠리에). 잔기 넘버링은 순차적(seq) 또는 웹사이트 www.bioinf.org.uk/abs/ (AbM)로부터의 코티아(Chothia)에 따라 나타낸다. "b"는 파묻힌 측쇄를 나타내고; "p"는 부분적으로 파묻혔다는 것을 나타내며; "i"는 VH와 VL 도메인 사이의 계면에서의 측쇄를 나타낸다. 인간과 뮤린 생식계열 사이의 서열 차이는 별표(*)로 나타낸다. 프레임워크에서 잠재적인 추가적 돌연변이를 이하의 서열에 나타낸다. CDR 서열의 잠재적 변화는 도면 상에 나타낸 바와 같이 이하의 각각의 CDR 서열을 나타내었다(# 탈아마이드화 치환: Q/S/A; 이들은 아스파라긴(N) 탈아마이드화를 방지할 수 있다. @ 트립토판 산화 치환: Y/F/H; 이들은 트립토판 산화를 방지할 수 있다; @ 메티오닌 산화 치환: L/F/A).

도 89a 내지 도 89e는 5개의 CHA 항체의 인간화된 서열의 조사를 도시한 도면.

도 90은 도 88 및 도 89의 인간화된 VH 및 VL CHA 항체를 조합하기 위한 개략도를 도시한 도면. "chimVH" 및 "chimVL"은 인간 IgG 불변 도메인에 부착된 마우스 가변 중쇄 및 경쇄 서열이다.

도 91은 1차 인간 PBMC, 사이노 과발현 세포, 및 사이노 1차 PBMC에 대한 PVRIG 하이브리도마 항체 결합 특징을 도시한 도면. Expi 사이노 OE는 cPVRIG에 의해 일시적으로 형질감염된 expi 세포를 나타내고, expi par는 expi 모 세포를 나타낸다. gMFIr은 그들의 대조군에 대한 PVRIG 항체 염색의 기하학적 MFI의 배수 차이를 나타낸다. 농도는 gMFIr를 계산한 농도를 나타낸다. 시험하지 않음은 인간 HEK hPVRIG, expi cPVRIG 세포에 대한 결합의 부재 또는 PBMC 서브세트에 대한 결합 조건을 충족하지 않음에 기인하여 시험되지 않은 항체를 나타낸다. 강조한 항체는 인간화를 행한 4가지 항체이다(도 90 참조).

도 92는 FACS-기반 경쟁 분석에서 PVRIG 항체의 차단 능력 요약을 도시한 도면. 저해의 IC50을 나타낸다. IC50 없음은 이들 항체가 비차단제라는 것을 나타낸다. 강조한 항체는 인간화를 행한 4가지 항체이다(도 90 참조).

도 93A 내지 도 93C는 PVRIG와 PVRL2 사이의 상호작용을 차단함에 있어서 PVRIG 항체의 효과를 도시한 도면. (a 내지 b) 데이터는 상호작용을 방해하기 위해 4가지 PVRIG 항체를 첨가할 때 HEK 세포에 대한 가용성 PVRIG의 결합 변화를 나타내는 절대 gMFI의 변화를 나타낸다. 또한 각각의 분석에서 각각의 항체의 IC50 값을 나타낸다. A) 데이터는 항체를 항원과 함께 사전 인큐베이션할 때 HEK 세포에 의한 가용성 PVRIG의 파괴를 나타낸다. B) 데이터는 항체를 항원과 동시에 첨가할 때 HEK 세포에 의한 가용성 PVRIG의 파괴를 나타낸다. C) 데이터는 상호작용을 방해하기 위해 4가지 PVRIG 항체를 첨가할 때 HEK hPVRIG 세포에 대한 가용성 PVRL2 Fc의 결합 변화를 나타내는 절대 gMFI의 변화를 나타낸다. 각각의 항체의 IC_{50} 값을 나타낸다. ND는 결정되지 않음을 나타낸다.

도 94a 내지 도 94h는 Reh 세포에 대한 NK 세포 수용체 및 리간드 발현. NK 세포 수용체, 예컨대 a) PVRIG, b) DNAM-1, c) TIGIT의 발현을 나타낸다. NK 수용체 리간드, 예컨대 d) PVR, e) PVRL2, f) ULBP2/5/6, g) ULBP3 및 h) MICA/B의 발현을 나타낸다. 회색 민무늬 히스토그램은 아이소타입 대조군을 나타내고, 속이 빈 검정색 히스토그램은 관심 대상의 항원을 나타낸다.

도 95는 Reh 세포에 대한 NK 세포-매개 세포독성을 향상시킴에 있어서 PVRIG 항체의 효과를 도시한 도면. NK 세포 수를 일정한 수의 Reh 세포에 대해 적정한 경우, Reh 세포에 대한 NK 세포의 세포독성 분석에서 5㎍/㎖ CPA.7.002 (a), CPA.7.005 (b), CPA.7.021(a 내지 c), 및 CPA.7.050(c)의 효과를 시험하였다. d) 일정한 수의 NK 대 Reh 세포(5:1)로 NK 세포-매개 세포독성에 대해 CPA.7.002 및 CPA.7.021의 농도를 달리한 효과를 시험하였다. DNAM-1 (e) 및 TIGIT (f)를 패널 a 내지 c에 약술한 바와 같은 조건을 이용하여 분석에서 시험하였다.

도 96a 내지 도 96h는 MOLM-13 세포에 대한 NK 세포 수용체 및 리간드 발현을 도시한 도면. NK 세포 수용체, 예

컨대 a) PVRIG, b) DNAM-1, c) TIGIT의 발현을 나타낸다. NK 수용체 리간드, 예컨대 d) PVR, e) PVRL2, f) ULBP2/5/6, g) ULBP3 및 h) MICA/B의 발현을 나타낸다. 민무늬 회색 히스토그램은 아이소타입 대조군을 나타내고, 속이 빈 검정색 히스토그램은 관심 대상의 항체를 나타낸다.

도 97A 내지 도 97B는 MOLM-13 세포에 대한 NK 세포-매개 세포독성을 향상시킴에 있어서 PVRIG 항체의 효과. a) NK 세포 수를 일정한 수의 MOLM-13 세포에 대해 적정한 경우, 5㎍/㎖ CPA.7.002, CPA.7.005 및 CPA.7.021의 효과를 MOLM-13 세포에 대해 NK 세포 세포독성 분석에서 시험하였다. b) TIGIT를 패널 a와 유사하게 시험하였다.

도 98은 세포의 생화학적 분석에서 PVRIG 항체의 차단 능력 요약을 도시한 도면. 분석 순열 및 배향, 및 저해의 IC_{50}을 나타낸다. (P)는 HEK 세포의 첨가 전에 PVRIG 항체를 PVRIG 항원과 함께 사전 인큐베이션시킨 경우의 분석 순열을 나타낸다. (NP)는 HEK 세포에 대한 PVRIG 항체 및 PVRIG 항원의 동시 첨가를 나타낸다. 증가된 결합은 HEK hPVRIG 세포에 대한 PVRL2 Fc 결합이 저해되기 보다는 향상되었다는 것을 나타낸다.

도 99는 Reh 및 MOLM-13 세포에 대한 NK 세포의 세포독성 분석에서 선택 PVRIG 항체의 활성 요약을 도시한 도면. PVRIG 항체를 이용하는 조건에서 절대 사멸 수준(%)을 대조군 항체에 의한 절대 사멸 수준(%)으로 나눔으로써 대조군에 대한 세포독성의 배수 변화를 계산하였다. 5:1 효과기로부터 표적비까지의 배수 변화를 계산한다.

도 100은 **PVRIG 오솔로그(ortholog)의 서열 정렬을 도시한 도면.** 인간, 사이노몰거스, 마모셋 및 레서스 PVRIG 세포외 도메인의 정렬 서열. 인간과 사이노몰거스 사이의 차이를 황색으로 강조한다.

도 101은 사이노, 인간, 사이노/인간 혼성 PVRIG 변이체에 대한 항 인간 PVRIG 항체의 결합을 도시한 도면. 야생형 사이노 PVRIG (●), H61R 사이노 PVRIG(■), P67S 사이노 PVRIG(▲), L95R/T97I 사이노 PVRIG(▼) 및 야생형 인간 PVRIG(◆)에 대한 항체의 결합을 나타낸다. ELISA 신호를 항체 농도의 함수로서 플롯팅한다.

도 102는 항-인간 PVRIG 항체의 에피토프 그룹과 사이노 교차 반응성의 상관 관계.

도 103A 내지 도 103BX는 본 발명의 용도의 다수의 서열을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] **I. 도입**

[0033] 암은 암성 세포를 인식하고 제거하기 위한 환자의 불능으로서 고려될 수 있다. 다수의 예에서, 이들 형질전환된 (예를 들어, 암성) 세포는 면역감시에 대응한다. 면역 반응을 피하거나 또는 억제하기 위해 암성 세포에 의해 이용될 수 있는 억제되지 않은 T-세포 활성을 막기 위해 신체 내 T-세포 활성화를 제한하는 천연 제어 메커니즘이 있다. 암을 인식하고 제거하기 위해 면역 효과기 세포-특히 T 세포-의 능력을 회복하는 것은 면역요법의 목표이다. 때때로 "면역요법"으로서 지칭되는 면역-종양학 분야는 T 세포 검사점 저해 항체, 예컨대 예르보이(Yervoy), 케이트루다(Keytruda) 및 옵디보(Opdivo)의 몇몇 최근의 승인과 함께 빠르게 진보하고 있다. 이들 항체는 그들이 T 세포 면역의 음성 조절제를 정상적으로 차단하기 때문에 "검사점 저해제"로서 일반적으로 지칭된다. 일반적으로 다양한 면역조절 신호(공동자극과 공동저해 둘 다)는 최적의 항원-특이적 면역 반응을 조직하는데 사용될 수 있다는 것이 이해된다. 일반적으로, 이들 항체는 정상 환경 하에 세포독성 T 세포(CTL)의 활성화를 방지하거나 또는 억제하는 검사점 저해제 단백질, 예컨대 CTLA-4 및 PD-1에 결합한다. 예를 들어 이들 단백질에 결합하는 항체의 사용을 통해 검사점 단백질을 저해함으로써, 종양에 대한 증가된 T 세포 반응이 달성될 수 있다. 즉, 이들 암 검사점 단백질은 면역 반응을 억제하고; 예를 들어 검사점 단백질에 대해 항체를 이용하여 단백질이 차단될 때, 면역계는 활성화되고, 면역 자극을 야기하여, 암 및 감염성 질환과 같은 병태의 치료를 초래한다.

[0034] 본 발명은 본 명세서에서 때때로 "PV 단백질"로서 지칭되는 인간 폴리오바이러스 수용체 관련 면역글로불린 도메인 함유 단백질, 또는 "PVRIG"에 대한 항체의 사용에 관한 것이다. PVRIG는 NK 및 T-세포의 세포 표면 상에서 발현되고, 다른 알려진 면역 검사점에 대해 몇몇 유사점을 공유한다.

[0035] 신규한 면역 검사점을 확인하기 위해 인간 게놈을 분석하는 데 컴퓨터 알고리즘을 사용하였다. 세포 표면 단백질이 되는 것으로 예측되며, Ig 도메인을 가지고, 종양 미세환경 내의 면역 세포 상에서, 수용체가 되는 것으로 추정되는 종양 침윤 림프구(TIL) 상에서 특이적으로 발현되는 유전자를 동정하였다. 단일 IgV 도메인을 가지고, 세포내 ITIM-유사 모티프를 갖는 단백질을 동정하였는데, 이는 그들이 면역 검사점으로서 작용하고, T 세포 및/또는 NK 세포에 대해 저해 효과를 가진다는 것을 시사한다. 일단 컴퓨터에 의해 동정되면, PVRIG가 림프구 상에

서 그리고 종양 미세환경 내의 림프구 상에서 발현되며 NK 및 T 세포 상에서 저해 효과를 가진다는 것을 입증하는 발현 연구를 포함하는 다양한 검증 실험을 행하였다(넉다운 실험에 의해 그리고 PVRIG에서 관련된 항체에 의해 입증됨). PVRL2는 PVRIG의 상대가 되는 것을 동정하였다/확인하였다. PVRIG에 결합하는 항체를 생성하였고, 이어서, PVRIG에 결합하고, PVRIG와 PVLR2의 상호작용을 차단하는 이들의 서브세트를 동정하였다.

[0036] 따라서, PVRIG가 그의 리간드(PVRL2)에 의해 결합될 때, 표적 세포에 대해(즉, PD-1/PDL1과 유사하게) NK 및 T-세포의 면역 반응을 약화시키도록 작용하는 저해 신호가 유발된다. PVRIG에 대한 PVRL2 결합을 차단하는 것은 PVRIG의 이런 저해 신호를 중단시키고, 그 결과 NK 및 T-세포의 면역 반응을 조절한다. PVRL2에 대한 결합을 차단하는 PVRIG에 대해 항체를 이용하는 것은 NK 및 T-세포에 의한 암 세포의 사멸을 향상시킬 수 있는 치료적 접근이다. PVRIG에 결합하고 그의 리간드인 PVRL2의 결합을 차단하는 차단 항체가 생성되었다.

[0037] 실시예 부문에서 나타낸 바와 같이, PVRIG의 발현은 공지된 면역 검사점 단백질인 PD-1의 발현과 양의 상관 관계가 있었다. 추가적으로, (세포외 도메인(ECD) 융합 단백질로서) PVRIG의 도입은 T 세포의 활성화를 저해하는 것으로 나타났고, 따라서 항-PVRIG 항체의 사용은 T 세포 활성화를 야기한다. 따라서, 항-PVRIG 항체는 T 세포 또는 NK 세포 활성화가 요망되는 조건, 예컨대 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0038] 다음의 매개변수에서 변화를 측정함으로써 시험관내에서(일부 경우에 이하에 더 완전하게 기재하는 바와 같이 생체 내에서) NK 및 T-세포에 대한 PVRIG 차단 항체의 기능성 효과를 평가할 수 있다: 증식, 사이토카인 방출 및 세포-표면 마커. NK 세포에 대해, 세포 증식의 증가, 세포독성(CD107a, 그랜자임, 및 퍼포린 발현의 증가에 의해, 또는 표적 세포 사멸을 직접적으로 측정함으로써 측정된 바와 같은 표적 세포를 사멸시키는 능력), 사이토카인 생성(예를 들어, IFN-γ 및 TNF) 및 세포 표면 수용체 발현(예를 들어, CD25)은 면역 조절, 예를 들어 암 세포의 향상된 사멸을 나타낸다. T-세포에 대해, 증식의 증가, 활성화의 세포 표면 마커(예를 들어, CD25, CD69, CD137 및 PD1) 발현의 증가, 세포독성(표적 세포를 사멸시키는 능력) 및 사이토카인 생성(예를 들어, IL-2, IL-4, IL-6, IFNγ, TNF-a, IL-10, IL-17A)은 면역 조절, 예를 들어 암세포의 향상된 사멸을 나타낸다.

[0039] 따라서, 본 발명은 인간 PVRIG pps에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함하는 항체, 및 암 및 감염성 질환과 같은 질환, 및 증가된 면역 활성이 치료를 초래하는 다른 병태을 치료하기 위해 T 세포 및/또는 NK 세포를 활성화시키는 방법을 제공한다.

[0040] II. **PVRIG 단백질**

[0041] 본 발명은 PVRIG 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 본 내용에서 "단백질"은 "폴리펩타이드"와 상호 호환적으로 사용되고, 펩타이드도 포함한다. 본 발명은 PVRIG 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. PVRIG는 길이가 326개의 아미노산이며, 신호 펩타이드(아미노산 1 내지 40에 걸쳐 있음), 막관통 도메인(아미노산 172 내지 190에 걸쳐 있음), 세포외 도메인(아미노산 41 내지 171에 걸쳐 있음) 및 세포질 도메인(아미노산 191 내지 326에 걸쳐 있음)을 지니는 막관통 도메인 단백질이다. 전장 인간 PVRIG 단백질을 도 25에 나타낸다. 시작 코돈일 수 있는 2개의 메티오닌이 있지만, 성숙 단백질은 동일하다.

[0042] 따라서, 본 명세서에서 사용하는 바와 같은 용어 "PVRIG" 또는 "PVRIG 단백질" 또는 "PVRIG 폴리펩타이드"는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 공지된 또는 야생형 PVRIG를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 이러한 단백질, 또는 이의 변이체, 컨쥬게이트 또는 단편뿐만 아니라 임의의 자연적으로 생기는 스플라이스 변이체, 아미노산 변이체 또는 동형 및 특히 PVRIG의 ECD 단편을 포함할 수 있다. PVRIG의 "가용성" 형태라는 용어는 또한 용어 "가용성 엑토도메인(ECD)" 또는 "엑토도메인" 또는 "세포외 도메인(ECD)뿐만 아니라 "PVRIG 폴리펩타이드의 단편"과 상호 호환적으로 사용되는데, 이들은 다음의 선택적 폴리펩타이드 중 하나 이상을 광범위하게 지칭할 수 있다:

[0043] PVRIG 단백질은 PVR-유사 Ig 폴드 도메인인 세포외 도메인 내의 면역글로불린(Ig) 도메인을 함유한다. PVR-유사 Ig 폴드 도메인은 다른 B7 패밀리 구성원에 대한 유사점에 의해 기능성 상대 결합을 초래할 수 있다. 세포외 도메인의 PVR-유사 Ig 폴드 도메인은 이 폴딩에 대해 전형적이며, 구조 기능에 중요한 도메인 내 시스테인 잔기 사이에 형성된 하나의 이황화 결합을 포함한다. 이들 시스테인은 잔기 22와 93(또는 94)에 위치된다. 일 실시형태에서, PVRIG 항체의 시험에서 사용될 수 있는 PVRIG의 가용성 단편이 제공된다.

[0044] PVRIG 단백질의 정의 내에 PVRIG ECD 단편이 포함된다. 선택적으로, PVRIG ECD 단편은 또한 도 67에 열거된 폴리펩타이드 서열 중 임의의 하나를 지칭하는데, 이는 PVRIG 단백질의 기능성 영역을 포함하도록 합리적으로 예상된다. 이 예상은 Ig 단백질의 복합체(예를 들어, CTLA4 및 CD86의 복합체를 기재하는 PDB ID 1i85)를 함유하는 풀어진 3D 구조와의 단백질 복합체 세트의 체계적인 분석에 기반한다. 각각의 PDB로부터의 각각의 "공동 구

조"로부터 분자간 접촉 잔기를 수집하고 나서, PVRIG의 서열 상에 나타내었다. 몇몇 접촉 맵에 의해 뒷받침되는 상호작용 잔기의 클러스터를 지니는 몇몇 영역을 동정하고 나서, 일련의 펩타이드로서 합성하였으며, 무손상 전장 단백질의 구조를 모방하도록 합리적으로 예상되고, 이에 의해 면역에 대해 그리고 특정 면역 세포 유형에 대해 PVRIG의 효과 중 하나 이상을 조절한다. 본 발명의 적어도 일부의 실시형태에 따르면, 도 67에 열거된 폴리펩타이드 서열에 의해 나타낸 PVRIG ECD 단편은 다음과 같이 위치된다(도 25의 인간 PVRIG ECD에 비해, ECD의 제1 아미노산으로부터 계수화): PVRIG 단편 A는 위치 46 내지 66에 위치되고; PVRIG 단편 B는 위치 46 내지 79에 위치되며; PVRIG 단편 C는 위치 63 내지 79에 위치되고; PVRIG 단편 D는 위치 91 내지 106에 위치되며; PVRIG 단편 E는 위치 91 내지 114에 위치되고; PVRIG 단편 F는 위치 11 내지 25에 위치되며; PVRIG 단편 G는 위치 3 내지 24에 위치되고; PVRIG 단편 H는 위치 18 내지 36에 위치되며; PVRIG 단편 I는 위치 29 내지 52에 위치되고; PVRIG 단편 J는 위치 73 내지 98에 위치된다.

[0045] 본 명세서에서 주목하고 이하에 더 완전하게 기재하는 바와 같이, (예를 들어, 가장 통상적으로는 PVRIG와 PVLR2의 상호작용을 차단함으로써) PVRIG에 결합하고 PVRL2에 의해 활성화를 방지하는 항-PVRIG 항체(항원-결합 단편을 포함)는 T 세포 및/또는 NK 세포 활성화를 향상시키는 데 사용되고, 암 및 병원체 감염과 같은 질환을 치료하는 데 사용된다.

[0046] III. 항체

[0047] 따라서, 본 발명은 항-PVRIG 항체를 제공한다. 폴리오바이러스 수용체 관련 면역글로불린 도메인 함유 단백질, Q6DKI7 또는 C7orf15로도 불리는 PVRIG는 도 25에 나타낸 RefSeq 수탁 번호 NP_076975 (서열번호 1543)에 나타낸 아미노산 및 핵산 서열에 관한 것이다. 본 발명의 항체는 본 명세서에서 더욱 완전하게 약술하는 바와 같이 PVRIG 세포외 도메인에 대해 특이적이다.

[0048] 이하에 논의하는 바와 같은 용어 "항체"는 일반적으로 사용된다. 본 발명에서의의 용도를 발견한 항체는 전통적인 항체뿐만 아니라 이하에 기재된 항체 유도체, 단편 및 모방체를 포함하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 다수의 형식을 가질 수 있다. 일반적으로, 용어 "항체"는 이하에 더 완전하게 기재되는 바와 같은 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 임의의 폴리펩타이드를 포함한다. 항체는 다수의 실시형태에서 특정 용도를 발견한 단클론성 항체에 의한 본 명세서에 기재된 바와 같은 다클론성, 단클론성, 이종성, 동종이계, 동질유전자적, 또는 이들의 변형된 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 PVRIG 분자에 특이적으로 또는 실질적으로 특이적으로 결합한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "단클론성 항체" 및 "단클론성 항체 조성물"은 항원의 특정 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위의 하나의 종만을 함유하는 항체 분자의 집단을 지칭하는 반면, 용어 "다클론성 항체" 및 "다클론성 항체 조성물"은 특정 항원과 상호작용할 수 있는 항원-결합 부위의 다수의 종을 함유하는 항체 분자의 집단을 지칭한다. 단클론성 항체 조성물은 전형적으로 그와 면역반응하는 특정 항원에 대해 단일 결합 친화도를 나타낸다.

[0049] 전통적인 전장 항체 구조 단위는 전형적으로 4량체를 포함한다. 각각의 4량체는 전형적으로 폴리펩타이드 쇄의 두 동일한 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄"(전형적으로 분자량이 약 25kDa임) 및 하나의 "중쇄"(전형적으로 분자량이 약 50 내지 70kDa임)를 가진다. 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로서 분류된다. 본 발명은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 몇몇 하위부류를 갖는 IgG 부류에 관한 것이다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같은 "아이소타입"은 그들의 불변 영역의 화학적 및 항원적 특징에 의해 정해진 면역글로불린의 임의의 하위부류를 의미한다. "CPA"로 표기되는 본 명세서의 예시적인 항체는 도 38에 나타낸 바와 같은 IgG1 중쇄 불변 영역에 기반하지만, 본 발명의 항-PVRIG 항체는 IgG2, IgG3 및 IgG4 서열, 또는 이들의 조합을 이용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 당업계에 공지된 바와 같이, 상이한 IgG 아이소타입은 바람직할 수도 있거나 또는 바람직하지 않을 수도 있는 상이한 효과기 기능을 가진다. 따라서, 본 발명의 CPA 항체는 또한, 예를 들어 제조의 용이함을 위해 또는 감소된 효과기 기능이 요망될 때(일부 상황에서 후자가 요망됨), IgG1 불변 도메인을 다수의 상황에서 특정 용도를 발견한 IgG2 및 IgG4와 함께 IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 도메인(도 66에 도시함)으로 교환할 수 있다.

[0050] CHA 표기의 열거된 항체에 대해, 이들은 하이브리도마("H" 표기)에서 생성된 뮤린 항체이며, 따라서 일반적으로 그들은 일반적으로 프레임워크 영역(각각의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역에 대해 F1 내지 F4)에서 당업계에 공지된 바와 같이 인간화되고, 이어서, 이하에 더 완전하게 기재되는 바와 같이, 또한 특정 용도를 발견한 IgG4와 함께 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 중쇄 및 경쇄 도메인(도 66에 도시) 상에 접합된다.

[0051] 각각의 쇄의 아미노-말단 부분은 일반적으로 당업계에서 그리고 본 명세서에서 "Fv 도메인" 또는 "Fv 영역"으로서 지칭되는 항원 인식을 주로 초래하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 가변 영

역에서, 3개의 루프는 중쇄 및 경쇄의 각각의 V 도메인에 대해 모여서 항원-결합 부위를 형성한다. 각각의 루프는 상보성-결정 영역(본 명세서에서 이후에 "CDR"로서 지칭됨)으로서 지칭되며, 이때 아미노산 서열의 변화는 가장 중요하다. "가변"은 가변 영역의 특정 세그먼트가 항체 중의 서열에서 광범위하게 다르다는 사실을 지칭한다. 가변 영역 내의 가변성은 균일하게 분포되지 않는다. 대신에, V 영역은 "초가변 영역"으로 불리는 극도 가변성의 더 짧은 영역에 의해 분리되는 15 내지 30개의 아미노산의 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 상대적으로 불변의 신장(stretch)으로 이루어진다.

[0052] 각각의 VH 및 VL은 다음의 순서로 아미노-말단으로부터 카복시-말단까지 배열된 3개의 초가변 영역("상보성 결정 영역", "CDR") 및 4개의 FR로 구성된다: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

[0053] 때때로 넘버링은 당업자에게 인식될 바와 같이 약간 바뀌지만, 초가변 영역은 일반적으로 경쇄 가변 영역에서 약 아미노산 잔기 24 내지 34(LCDR1; "L"은 경쇄를 나타냄), 50 내지 56(LCDR2) 및 89 내지 97(LCDR3) 및 중쇄 가변 영역에서 대략 31 내지 35B(HCDR1; "H"는 중쇄를 나타냄), 50 내지 65(HCDR2), 및 95 내지 102(HCDR3)의 아미노산 잔기(문헌[Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5 th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]) 및/또는 초가변 루프를 형성하는 해당 잔기(예를 들어, 경쇄 가변 영역에서 잔기 26 내지 32(LCDR1), 50 내지 52 (LCDR2) 및 91 내지 96(LCDR3) 및 중쇄 가변 영역에서 26 내지 32(HCDR1), 53 내지 55(HCDR2) 및 96 내지 101(HCDR3)(문헌[Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917])를 포함한다. 본 발명의 특정 CDR은 이하에 기재하며, 도 40에 나타낸다.

[0054] 각각의 쇄의 카복시-말단 부분은 효과기 기능을 주로 초래하는 불변 영역을 정한다. 카바트(Kabat) 등은 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 수많은 1차 서열을 수집하였다. 서열의 보존 정도에 기반하여, 그들은 개개 1차 서열을 CDR 및 프레임워크로 분류하고, 이들의 목록을 만들었다(전문이 참고로 포함된 문헌[SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5 th edition, NIH publication, No. 91-3242, E. A. Kabat et al.] 참조).

[0055] 면역글로불린의 IgG 하위부류에서, 중쇄 내에 몇몇 면역글로불린 도메인이 있다. 본 명세서에서 "면역글로불린(Ig) 도메인"은 별개의 3차 구조를 갖는 면역글로불린의 영역을 의미한다. 불변 중쇄(CH) 도메인 및 힌지 도메인을 포함하는 중쇄 도메인은 본 발명의 관심 대상 중에 있다. IgG 항체와 관련하여, IgG 아이소타입은 각각 3개의 CH 영역을 가진다. 따라서, IgG와 관련하여 "CH" 도메인은 다음과 같다: "CH1"은 카바트에서와 같이 EU 지표에 따라 위치 118 내지 220을 지칭한다. "CH2"는 카바트에서와 같이 EU 지표에 따라 위치 237 내지 340을 지칭하고, "CH3"은 카바트에서와 같이 EU 지표에 따라 위치 341 내지 447을 지칭한다.

[0056] 따라서, 본 발명은 본 명세서에서 약술되는 바와 같이 사용되는 가변 중쇄 도메인, 가변 경쇄 도메인, 중쇄 불변 도메인, 경쇄 불변 도메인 및 Fc 도메인을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 "가변 영역"은 임의의 Vκ 또는 Vλ, 및/또는 카파, 람다 및 중쇄 면역글로불린 유전자 좌위를 각각 구성하는 VH 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 하나 이상의 Ig 도메인을 포함하는 면역글로불린 영역을 의미한다. 따라서, 가변 중쇄 도메인은 vhFR1-vhCDR1-vhFR2-vhCDR2-vhFR3-vhCDR3-vhFR4를 포함하고, 가변 경쇄 도메인은 vlFR1-vlCDR1-vlFR2-vlCDR2-vlFR3-vlCDR3-vlFR4를 포함한다. 본 명세서의 "중쇄 불변 영역"은 항체의 CH1-힌지-CH2-CH3 부분을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "Fc" 또는 "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"은 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인을 제외하는 항체의 불변 영역 및 일부 경우에, 힌지의 부분을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 따라서 Fc는 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 2개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 이들 도메인에 대한 가요성 힌지 N-말단을 지칭한다. IgA 및 IgM에 대해, Fc는 J 쇄를 포함할 수 있다. IgG에 대해, Fc 도메인은 면역글로불린 도메인 Cγ2 및 Cγ3(Cγ2 및 Cγ3) 및 Cγ1(Cγ1)과 Cγ2(Cγ2) 사이의 더 하부의 힌지 영역을 포함한다. Fc 영역의 경계는 다를 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 그의 카복실-말단에 대해 잔기 C226 또는 P230을 포함하는 것으로 정의되되, 넘버링은 카바트에서와 같이 EU 지표에 따른다. 일부 실시형태에서, 이하에 더 완전하게 기재하는 바와 같이, 예를 들어 하나 이상의 FcγR 수용체에 대해 또는 FcRn 수용체에 대해 결합을 변경하기 위해, Fc 영역에 대해 아미노산 변형이 이루어진다.

[0057] 따라서, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "Fc 변이체" 또는 "변이체 Fc"는 Fc 도메인 내 아미노산 변형을 포함하는 단백질을 의미한다. 본 발명의 Fc 변이체는 그들을 구성하는 아미노산 변형에 따라 정해진다. 따라서, 예를 들어, N434S 또는 434S는 모 Fc 폴리펩타이드에 대해 위치 434에서 치환 세린을 지니는 Fc 변이체이되, 넘버링은 EU 지표에 따른다. 마찬가지로, M428L/N434S는 모 Fc 폴리펩타이드에 대해 치환 M428L 및 N434S를 지니는 Fc 변이체를 나타낸다. WT 아미노산의 동일성은 특정되지 않을 수 있는데, 이 경우에 앞서 언급한 변이체는 428L/434S로서 지칭된다. 치환이 제공되는 순서는 임의적이며, 즉, 예를 들어, 428L/434S는 M428L/N434S 등과

동일한 Fc 변이체라는 것을 주목한다. 항체에 관해 본 발명에서 논의한 모든 위치에 대해, 달리 언급되지 않는 한, 아미노산 위치 넘버링은 EU 지표에 따른다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "Fab" 또는 "Fab 영역"은 VH, CH1, VL 및 CL 면역글로불린 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. Fab는 단리에서 이 영역, 또는 전장 항체, 항체 단편 또는 Fab 융합 단백질과 관련한 이 영역을 지칭할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "Fv" 또는 "Fv 단편" 또는 "Fv 영역"은 단일 항체의 VL 및 VH 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 당업자에게 인식될 바와 같이, 이들은 일반적으로 2개의 쇄로 구성된다.

[0059] 본 명세서 전체적으로, IMTG 넘버링 시스템 또는 카바트 넘버링 시스템 중 하나는 가변 도메인 내 잔기(대략, 경쇄 가변 영역의 잔기 1 내지 107 및 중쇄 가변 영역의 잔기 1 내지 113)를 지칭할 때 일반적으로 사용된다(예를 들어, Kabat et al., 상기 참조 (1991)). 카바트에서와 같은 EU 넘버링은 일반적으로 불변 도메인 및/또는 Fc 도메인에 대해 사용된다.

[0060] CDR은 항원-결합의 형성, 또는 더 구체적으로는, 항체의 에피토프 결합 부위에 기여한다. "에피토프"는 파라토프로서 알려진 항체 분자의 가변 영역에서 특이적 항원 결합 부위와 상호작용하는 결정소를 지칭한다. 에피토프는 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 그룹화이며, 보통 특이적 구조적 특징뿐만 아니라 특이적 전하 특징을 가진다. 단일 항원은 하나 초과의 에피토프를 가질 수 있다.

[0061] 에피토프는 결합에 직접 연루된 아미노산 잔기(또한 에피토프의 면역우성 성분으로 불림) 및 결합에 직접 연루되지 않는 다른 아미노산 잔기, 예컨대 특이적으로 항원 결합 펩타이드에 의해 효과적으로 차단되는 아미노산 잔기를 포함할 수 있으며; 다시 말해서, 아미노산 잔기는 특이적으로 항원 결합 펩타이드의 풋프린트 내에 있다.

[0062] 에피토프는 입체배좌적 또는 선형일 수 있다. 입체배좌적 에피토프는 선형 폴리펩타이드 쇄의 상이한 세그먼트로부터 공간적으로 접합된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩타이드 쇄에서 인접한 아미노산 잔기에 의해 생성되는 것이다. 입체배좌적 및 비입체배좌적 에피토프는 전자에 대한 결합(그러나 후자에는 결합하지 않음)이 변성 용매의 존재 하에 상실된다는 것으로 구별될 수 있다.

[0063] 에피토프는 전형적으로 독특한 공간적 입체배좌에서 적어도 3, 및 더 보통으로는, 적어도 5 또는 8 내지 10개의 아미노산을 포함한다. 동일한 에피토프를 인식하는 항체는 표적 항원에 대한 다른 항체의 결합을 차단하는 하나의 항체의 능력, 예를 들어, "비닝"을 나타내는 단순한 면역분석에서 검증될 수 있다. 구체적 빈은 이하에 기재한다.

[0064] "항체"의 정의 내에 항체의 "항원-결합 부분"(또한 "항원-결합 단편", "항체 단편" 및 "항체 유도체"와 상호 호환적으로 사용됨)이 포함된다. 즉, 본 발명의 목적을 위해, 본 발명의 항체는 그것이 PVRIG 항원에 결합할 최소의 기능적 필요를 가진다. 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 항원에 결합하는 능력을 보유하고, 또한 하기 (i) 내지 (v)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 대한의 구조를 갖는 매우 다수의 항원 단편 및 유도체가 있다, (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fab 단편, (ii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, (iii) F(ab')2 단편, 2개의 연결된 Fab 단편을 포함하는 2가 단편 (vii) 단일쇄 Fv 분자(scFv), 여기서 VH 도메인 및 VL 도메인은 항원 결합 부위를 형성하기 위해 2개의 도메인이 결합되게 하는 펩타이드 링커에 의해 연결됨(전문이 참고로 포함되는 문헌[Bird et al., 1988, Science 242:423-426, Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-5883] 참조), (iv) 유전자 융합에 의해 구성된 "다이어바디" 또는 "트라이어바디", 다가 또는 다중특이성 단편(모두 전문이 참고로 포함된 문헌[Tomlinson et. al., 2000, Methods Enzymol. 326:461-479; WO94/13804; Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448]), (v) "도메인 항체" 또는 "dAb"(때때로 "면역글로불린 단일 가변 도메인"으로서 지칭되며, 다른 종으로부터의 단일 항체 가변 도메인, 예컨대 설치류(예를 들어, WO 00/29004에 개시된 바와 같음), 얼룩상어 및 낙타과 V-HH dAb를 포함함, (vi) SMIP(소분자 면역약제), 카멜바디(camelbody), 나노바디 및 IgNAR.

[0065] 또한 추가로, 항체 또는 이의 항원-결합 부분(항원-결합 단편, 항체 단편, 항체 부분)은 항체 또는 항체 부분과 하나 이상의 다른 단백질 또는 펩타이드와의 공유 또는 비공유 결합에 의해 형성된 더 큰 면역부착 분자의 부분(때때로 또한 "융합 단백질"로서 지칭됨)일 수 있다. 면역부착 분자의 예는 4량체 scFv 분자를 생성하기 위한 스트렙타비딘 코어 영역의 사용 및 2가 및 바이오틴일화된 scFv 분자를 생성하기 위한 시스테인 잔기, 마커 펩타이드 및 C-말단의 폴리히스티딘 태그의 사용을 포함한다. 항체 부분, 예컨대 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 통상적인 기법, 예컨대 전체 항체의 파파인 또는 펩신 분해를 각각 이용하여 전체 항체로부터 제조될 수 있다. 게다가,

항체, 항체 부분 및 면역부착 분자는 본 명세서에 기재된 바와 같이 표준 재조합 DNA 기법을 이용하여 얻을 수 있다.

[0066] 일반적으로, 본 발명의 항-PVRIG 항체는 재조합체이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "재조합체"는 생성물과 관련하여, 예를 들어 세포 또는 핵산, 단백질 또는 벡터를 광범위하게 지칭하고, 세포, 핵산, 단백질 또는 벡터는 이종성 핵산 또는 단백질의 도입 또는 나이브 핵산 또는 단백질의 변경에 의해 변형되었거나, 또는 세포는 이렇게 변형된 세포로부터 유래된다는 것을 나타낸다. 따라서, 예를 들어, 재조합 세포는 세포의 천연(비재조합) 형태 내에서 발견되지 않은 유전자를 발현시키거나 또는 달리 비정상적으로 발현되거나, 부족하게 발현되거나 또는 전혀 발현되지 않은 천연 유전자를 발현시킨다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "재조합 항체"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 항체, 예컨대 (a) 인간 면역글로불린 유전자에 대한 유전자이식 또는 염색체이식 또는 그들로부터 제조된 하이브리도마(이하에 추가로 기재)인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리한 항체, (b) 인간 항체를 발현시키기 위해 형질전환된 숙주 세포로부터 단리된 항체, 예를 들어, 형질주입종, (c) 재조합체, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 및 (d) 인간 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 프레임워크 및 CDR 영역이 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 가진다. 그러나, 특정 실시형태에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발이 실시될 수 있고(또는, 인간 Ig 서열에 대한 동물 유전자이식이 사용될 때, 생체내 체세포 돌연변이유발), 따라서 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 관련되지만, 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에서 자연적으로 존재하지 않을 수도 있는 서열이다.

[0068] A. 선택적 항체 조작

[0069] 본 발명의 항체는 아미노산 치환에 의해 아미노산 서열을 변경하도록 변형 또는 조작될 수 있다.

[0070] 본 명세서에서 "아미노산 치환" 또는 "치환"은 모 폴리펩타이드 서열 내 특정 위치에서 아미노산의 상이한 아미노산으로의 대체를 의미한다. 특히, 일부 실시형태에서, 치환은 유기체 내에서 또는 임의의 유기체에서 자연적으로 생기지 않는, 특정 위치에서 자연적으로 생기지 않는 아미노산이다. 예를 들어, 치환 E272Y는 변이체 폴리펩타이드, 이 경우에 위치 272에서 글루탐산이 타이로신으로 대체된 Fc 변이체를 지칭한다. 명확함을 위해, 핵산 암호 서열을 변화시키도록 조작되었지만, 출발 아미노산을 변화시키지 않는 단백질(예를 들어, CGG(아르기닌을 암호화)를 CGA(또한 아르기닌을 암호화)로 교환하여 숙주 유기체 발현 수준을 증가시킴)은 "아미노산 치환"이 아니며; 즉, 동일한 단백질을 암호화하는 새로운 유전자의 생성에도 불구하고, 단백질이 그것이 시작되는 특정 위치에서 동일한 아미노산을 가진다면, 아미노산 치환이 아니다.

[0071] 본 명세서에서 논의하는 바와 같이, 아미노산 치환은 PVRIG 단백질에 대한 CDR의 친화도를 변경시키는 것(이하에 더 완전하게 약술하는 바와 같이 결합을 증가시키는 것과 감소시키는 것을 둘 다 포함)뿐만 아니라 항체의 추가적인 기능적 특성을 변경시키도록 이루어질 수 있다. 예를 들어, 항체는 Fc 영역 내에서 변형을 포함하도록, 전형적으로 항체의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 상보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항원-의존적 세포의 세포독성을 변경시키도록 조작될 수 있다. 더 나아가, 본 발명의 적어도 일부의 실시형태에 따른 항체는 화학적으로 변형될 수 있거나(예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음) 또는 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 다시 변경시키기 위해 그의 글리코실화를 변경하도록 변형될 수 있다. 이러한 실시형태는 이하에 추가로 기재된다. Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 지표의 넘버링이다.

[0072] 일 실시형태에서, C_{H1}의 힌지 영역은 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수가 변경되도록, 예를 들어 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이 접근은 보드머(Bodmer) 등에 의한 미국 특허 제5,677,425호에 추가로 기재되어 있다. CH1의 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수는, 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하기 위해 또는 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 변경된다.

[0073] 다른 실시형태에서, 항체의 Fc 힌지 영역은 항체의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 더 구체적으로는, 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 대해 스타필로콕실(*Staphylococcyl*) 단백질 A(SpA) 결합을 손상시키도록 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역에 도입된다. 이 접근은 워드(Ward) 등의 미국 특허 제6,165,745호에 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0074] 일부 실시형태에서, 아미노산 치환은 일반적으로 FcγR 수용체에 대한 결합을 변경하기 위해 Fc 영역에서 이루어질 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "Fc 감마 수용체", "FcγR" 또는 "Fc감마R"은 IgG 항체 Fc 영역에 결합되고 FcγR 유전자에 의해 암호화되는 단백질 패밀리의 임의의 구성원을 의미한다. 인간에서, 이 패밀리는 FcγRI(CD64)(아이소폼 FcγRIa, FcγRIb, 및 FcγRIc를 포함); FcγRII(CD32)(아이소폼 FcγRIIa(동종이인자형 H131 및 R131을 포함함), FcγRIIb(FcγRIIb-1 및 FcγRIIb-2를 포함함) 및 FcγRIIc를 포함함); 및 FcγRIII(CD16)(아이소폼 FcγRIIIa(동종이인자형 V158 및 F158을 포함함) 및 FcγRIIIb(동종이인자형 FcγRIIIb-NA1 및 FcγRIIIb-NA2를 포함함)을 포함함)(전문이 참고로 포함되는 문헌[Jefferis et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65])뿐만 아니라 임의의 발견되지 않은 인간 FcγRs 또는 FcγR 아이소폼 또는 동종이인자형을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. FcγR은 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다. 마우스 FcγR는 FcγRI(CD64), FcγRII(CD32), FcγRIII-1 (CD16) 및 FcγRIII-2(CD16-2)뿐만 아니라 임의의 발견되지 않은 마우스 FcγR 또는 FcγR 아이소폼 또는 동종이인자형을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0075] 하나 이상의 FcγR 수용체에 대한 결합을 변경하도록 이루어질 수 있는 다수의 유용한 Fc 치환이 있다. 증가된 결합뿐만 아니라 감소된 결합을 초래하는 치환이 유용할 수 있다. 예를 들어, FcγRIIIa에 대한 증가된 결합은 일반적으로 증가된 ADCC(항체 의존적 세포-매개 세포독성); 세포-매개 반응을 초래하는 것으로 알려져 있되, FcγR를 발현시키는 비특이적 세포독성 세포는 표적 세포 상에서 결합된 항체를 인식하고, 후속적으로 표적 세포의 용해를 야기한다. 유사하게, FcγRIIb(저해 수용체)에 대해 감소된 결합은 일부 환경에서도 유리할 수 있다. 본 발명에서의 용도를 발견한 아미노산 치환은 미국 특허 제11/124,620호(특히 도 41) 및 미국 특허 제6,737,056호에 열거된 것(이들 둘 다 본 명세서에 그들의 전문이 명확하게 참고로 포함함) 및 구체적으로 거기에 개시된 변이체를 포함한다. 용도를 발견한 특정 변이체는 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 299T 및 297N을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0076] 추가로, 본 발명의 항체는 그의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형된다. 다양한 접근이 가능하다. 예를 들어, 다음의 돌연변이 중 하나 이상이 도입될 수 있다: 워드의 미국 특허 제6,277,375호에 기재된 바와 같은 T252L, T254S, T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 프레스타(Presta) 등에 의해 미국 특허 제5,869,046호 및 제6,121,022호에 기재된 바와 같은 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 두 루프로부터 취한 구조(salvage) 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다. 혈청 반감기를 증가시키기 위한 추가적인 돌연변이는 미국 특허 제8,883,973호, 제6,737,056호 및 제7,371,826호에 개시되어 있고, 428L, 434A, 434S 및 428L/434S를 포함한다.

[0077] 또 다른 실시형태에서, 항체의 효과기 기능을 변경하기 위해 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 Fc 영역은 변경된다. 예를 들어, 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖지만, 모 항체의 항원-결합 능력을 보유하도록, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는, 예를 들어, Fc 수용체 또는 상보체의 C1 성분일 수 있다. 이 접근은 미국 특허 제5,624,821호 및 제5,648,260호(둘 다 윈터(Winter) 등에 의함)에서 추가로 상세하게 기재되어 있다.

[0078] 다른 예에서, 항체가 변경된 C1q 결합 및/또는 감소된 또는 없어진 상보체 의존적 세포독성(CDC)을 갖도록, 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 이 접근은 이두소기(Idusogie) 등에 의해 미국 특허 제6,194,551호에서 추가로 상세하게 기재된다.

[0079] 다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 변경됨으로써, 상보체를 고정시키는 항체의 능력을 변경시킨다. 이 접근은 보드머(Bodmer) 등에 의한 PCT 공개 WO 94/29351에 추가로 기재되어 있다.

[0080] 또 다른 예에서, Fc 영역은 다음의 위치에서 하나 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 항체 의존적 세포의 세포독성(ADCC)을 매개하는 항체의 능력을 증가시키도록 그리고/또는 Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 증가시키도록 변형된다: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439. 이 접근은 프레스타(Presta)에 의해 PCT 공개 WO 00/42072에서 추가로 기재된다. 게다가, FcRI, FcRII, FcRIII 및 FcRn에 대한 인간 IgG1 상의 결합 부위는 맵핑되고, 개

선된 결합을 갖는 변이체가 기재되었다(문헌[Shields, R. L. et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604] 참조). FcγRIII에 대한 결합을 개선시키기 위해 위치 256, 290, 298, 333, 334 및 339에서 특정 돌연변이가 나타난다. 추가적으로, 다음의 조합 돌연변이체는 FcRIII 결합을 개선시키는 것으로 나타난다: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A 및 S298A/E333A/K334A. 더 나아가, 돌연변이, 예컨대 M252Y/S254T/T256E 또는 M428L/N434S는 FcRn에 대한 결합을 개선시키고, 항체 순환 반감기를 증가시킨다(문헌[Chan CA and Carter PJ (2010) *Nature Rev Immunol* 10:301-316] 참조).

[0081] 또 다른 실시형태에서, 항체는 생체내 Fab 아암(arm) 교환을 없애도록 변형될 수 있다. 구체적으로는, 이 과정은 기능적으로 1가인 이중특이성 항체를 효과적으로 야기하는 다른 IgG4 항체 간의 IgG4 분자 절반(1개의 중쇄 + 1개의 경쇄)의 교반을 수반한다. 중쇄의 힌지 영역 및 불변 도메인에 대한 돌연변이는 이 교환을 없앨 수 있다(문헌[Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, *Immunology* 105:9-19]).

[0082] 또 다른 실시형태에서, 항체의 글리코실화는 변형된다. 예를 들어, 비글리코실화 항체가 생성될 수 있다(즉, 항체는 글리코실화가 없다). 글리코실화는, 예를 들어 항원에 대한 항체의 친화도를 증가시키도록 또는 ADCC와 같이 효과기 기능을 감소시키기 위해 변경될 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들어, 항체 서열, 예를 들어 N297 내에서 글리코실화의 하나 이상의 부위를 변경함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화의 제거를 초래함으로써 해당 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다.

[0083] 추가적으로 또는 대안적으로, 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 항체, 예컨대 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖는 초푸코실화된 항체 또는 2등분된 GlcNac 구조가 증가된 항체가 생성될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC를 증가시키는 것으로 입증되었다. 예를 들어, 변경된 글리코실화 기작을 지니는 숙주 세포 내 항체를 발현시킴으로써 이러한 탄수화물 변형이 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기작을 갖는 세포는 당업계에 기재되어 있고, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따라 재조합 항체를 발현시킴으로써 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생성하는 숙주 세포로서 사용될 수 있다. Ms704, Ms705, 및 Ms709 세포주에서 발현된 항체가 그들의 탄수화물 상에서 푸코스를 결여하도록, 예를 들어, 세포주 Ms704, Ms705, 및 Ms709는 푸코실 전달효소 유전자, FUT8(α (1,6) 푸코실 전달효소)을 결여한다. 두 대체 백터를 이용하는 CHO/DG44 세포 내 FUT8 유전자의 표적화된 파괴에 의해 Ms704, Ms705 및 Ms709 FUT8 세포주가 생성된다(야만(Yamane) 등의 미국 특허 공개 제20040110704호 및 문헌[Yamane-Ohnuki et al. (2004) *Biotechnol Bioeng* 87:614-22] 참조). 다른 예로서, 하나이(Hanai) 등에 의한 유럽 특허 제1,176,195호는 이러한 세포주에서 발현된 항체가 1,6 결합-관련 효소를 감소 또는 제거함으로써 초푸코실화를 나타내도록 푸코실 트랜스퍼라제를 암호화하는 기능적으로 붕괴된 FUT8 유전자를 지니는 세포주를 기재한다. 하나이 등은 또한 항체의 Fc 영역에 결합하는 N-아세틸글루코사민에 푸코스를 첨가하기 위한 낮은 효소 활성을 갖거나 또는 효소 활성을 갖지 않는 세포주, 예를 들어 래트 골수종 세포주 YB2/0(ATCC CRL 1662)를 기재한다. 프레스타(Presta)에 의한 PCT 공개 WO 03/035835는 Asn(297)-연결 탄수화물에 푸코스를 부착하는 감소된 능력을 가져서 해당 숙주 세포에서 발현된 항체의 초푸코실화를 초래하는 변이체 CHO 세포주, Lec13 세포를 기재한다(또한 문헌[Shields, R. L. et al. (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740] 참조). 우마나(Umana) 등에 의한 PCT 공개 WO 99/54342는 조작 세포주에서 발현된 항체가 항체의 증가된 ADCC 활성을 초래하는 증가된 2등분 GlcNac 구조를 나타내도록 당단백질-변형 글리코실 전달 효소 (예를 들어, β(1,4)-N-아세틸글루코사민일 전달효소 III(GnTIII))를 발현시키도록 조작된 세포주를 기재한다(또한 문헌[Umana et al. (1999) *Nat. Biotech.* 17:176-180] 참조). 대안적으로, 항체의 푸코스 잔기는 푸코시다제 효소를 이용하여 절단될 수 있다. 예를 들어, 푸코시다제 α-L-푸코시다제는 항체로부터 푸코실 잔기를 제거한다(Tarentino, A. L. et al. (1975) *Biochem.* 14:5516-23).

[0084] 본 발명에 의해 상정된 본 명세서의 항체의 다른 변형은, 예를 들어 반감기를 향상시키기 위한 페길화 또는 다른 수용성 모이어티, 전형적으로 중합체의 첨가이다. 항체는, 예를 들어, 항체의 생물학적(예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키도록 페길화될 수 있다. 항체를 페길화하기 위해, 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 PEG 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건 하에서, 전형적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예컨대 PEG의 반응성 에스터 또는 알데하이드 유도체와 반응된다. 바람직하게는, 페길화는 반응성 PEG 분자(또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 알실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질, 예컨대 모노(C_1-C_{10}) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 유도체화하기 위해 사용된 PEG의 임의의 형태를 포함하도록 의도된다. 특정 실시형태에서, 페길화될 항체는 비글리코실화된 항체이다. 단백질을 페길화하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있고, 적어도 본 발명의 일부 실시형태에 따라 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, 니시무라(Nishimura) 등에 의한 유럽 특허

제0 154 316호 및 이시카와(Ishikawa) 등에 의한 유럽 특허 제0 401 384호 참조.

[0085] FcγRs 및/또는 FcRn에 대한 결합 친화도를 변경하고/하거나 생체내 반감기를 증가시키도록 이루어진 치환에 추가로, 추가적인 항체 변형은 이하에 추가로 상세하게 기재하는 바와 같이 이루어질 수 있다.

[0086] 일부 경우에, 친화도 돌연변이가 행해진다. CDR 내 아미노산 변형은 때때로 "친화도 성숙"으로서 지칭된다. "친화도 성숙된" 항체는 해당 변경(들)을 갖지 않는 모 항체에 비해 항원에 대한 항체의 친화도 개선을 초래하는 하나 이상의 CDR에서 하나 이상의 변경(들)을 갖는 것이다. 일부 경우에, 드물지만, 항체의 그의 항원에 대한 친화도를 감소시키는 것이 바람직할 수 있지만, 이는 일반적으로 바람직하지 않다.

[0087] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 본 발명의 VISG1 항체의 CDR 중 하나 이상에서 이루어진다. 일반적으로, 1 또는 2 또는 3-아미노산만이 임의의 단일 CDR에서 치환되고, 일반적으로 1, 2, 3. 4, 5, 6, 7, 8 9 또는 10개 이하의 변화가 CDR 세트 내에서 이루어진다. 그러나, 임의의 CDR 내 치환 없음, 1, 2 또는 3개 치환의 임의의 조합은 임의의 다른 치환과 독립적으로 그리고 선택적으로 조합될 수 있다는 것이 인식되어야 한다.

[0088] 친화도 성숙은 "모" 항체에 비해 적어도 약 10% 내지 50-100-150% 이상만큼, 또는 1 내지 5배만큼 PVRIG 항원에 대한 항체의 결합 친화도를 증가시키도록 행해질 수 있다. 바람직한 친화도 성숙 항체는 PVRIG 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 가질 것이다. 친화도 성숙 항체는 공지된 절차에 의해 생성된다. 예를 들어, 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 도메인 셔플링에 의한 친화도 성숙을 기재하는 문헌[Marks et al., 1992, Biotechnology 10:779-783] 참조. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은, 예를 들어, 문헌[Barbas, et al. 1994, Proc. Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813; Shier et al., 1995, Gene 169:147-155; Yelton et al., 1995, J. Immunol. 155:1994-2004; 잭슨 et al., 1995, J. Immunol. 154(7):3310-9; 및 Hawkins et al, 1992, J. Mol. Biol. 226:889-896]에 기재되어 있다.

[0089] 대안적으로, 아미노산 변형은 "침묵"인, 예를 들어 항원에 대한 항체의 친화도를 상당하게 변경시키지 않는 본 발명의 항체의 CDR 중 하나 이상에서 이루어질 수 있다. 이들은 발현을 최적화하는 것을 포함하는 다수의 이유를 위해 이루어질 수 있다(본 발명의 항체를 암호화하는 핵산에 대해 행해질 수 있는 바와 같음).

[0090] 따라서, 본 발명의 CDR 및 항체의 정의 내에 변이체 CDR 및 항체가 포함되며; 즉, 본 발명의 항체는 본 발명의 열거된 항체의 CDR 중 하나 이상에서 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 추가로, 이하에 약술하는 바와 같이, 아미노산 변형은 프레임워크 및 불변 영역을 포함하는 CDR 외부의 임의의 영역에서 독립적으로 그리고 선택적으로 이루어질 수 있다.

[0091] IV. PVRIG 항체

[0092] 본 발명은 항-PVRIG 항체를 제공한다. (편리함을 위해, "항-PVRIG 항체"와 "PVRIG 항체"는 상호 호환적으로 사용된다). 본 발명의 항-PVRIG 항체는 구체적으로는 도 25에 도시한 바와 같이 인간 PVRIG, 바람직하게는 인간 VISG1의 ECD에 결합한다.

[0093] PVRIG 또는 PVRIG 에피토프에 대한 특이적 결합을, 예를 들어, , 예를 들어, 적어도 약 10^{-4}M, 적어도 약 10^{-5}M, 적어도 약 10^{-6}M, 적어도 약 10^{-7}M, 적어도 약 10^{-8}M, 적어도 약 10^{-9}M, 대안적으로 적어도 약 10^{-10}M, 적어도 약 10^{-11}M, 적어도 약 10^{-12}M 이상의 KD를 갖는 항체에 의해 나타낼 수 있으며, 여기서 KD는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도를 지칭한다. 전형적으로, 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 PVRIG 항원 또는 에피토프에 비해 대조군 분자에 대해 20-, 50-, 100-, 500-, 1000-, 5,000-, 10,000-배 이상인 KD를 가진다.

[0094] 그러나, 실시예에서 나타낸 바와 같이, NK 및 T-세포의 표면 상에서 발현된 PVRIG에 대한 최적의 결합을 위해, 항체는 바람직하게는 50nM 미만 및 가장 바람직하게는 1nM 미만, 0.1nM 미만 및 1pM 미만 및 0.1pM의 KD로 본 발명의 방법에서의 용도를 발견한다.

[0095] 또한, 특정 항원 또는 에피토프에 대한 특이적 결합은 대조군에 비해 에피토프에 대해, 예를 들어, 적어도 20-, 50-, 100-, 500-, 1000-, 5,000-, 10,000-배 이상 더 크게 PVRIG 항원 또는 에피토프에 대한 KA 또는 Ka를 갖는 항체에 의해 나타날 수 있는데, 여기서 KA 또는 Ka는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도를 지칭한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-PVRIG 항체는 100nM 이하, 50nM 이하, 10nM 이하, 또는 1nM 이하(즉, 더 높은 결합 친화도), 또는 1pM 이하의 K_D로 인간 PVRIG에 결합하되, K_D는 공지된 방법, 예를 들어 표면 플라즈몬 공명

(SPR, 예를 들어, 비아코어(Biacore) 분석), ELISA, KINEXA, 및 가장 전형적으로는 25℃ 또는 37℃에서 SPR에 의해 결정된다.

[0097] A. 특이적 항-PVRIG 항체

[0098] 본 발명은 다수의 특이적인, 열거된 6개 CDR의 세트를 함유하는 전장 항체를 포함하는 항원 결합 도메인을 제공한다.

[0099] 본 명세서에 기재된 항체는 다음과 같이 표지된다. 항체는 참조 번호, 예를 들어 "CPA.7.013"을 가진다. 이는, 예를 들어 도 38 및 도 39에 도시한 바와 같은 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 조합을 나타낸다. "CPA.7.013.VH"는 CPA.7.013의 가변 중쇄 부분을 지칭하는 한편, "CPA.7.013.VL"은 가변 경쇄이다. "CPA.7.013.vhCDR1", "CPA.7.013.vhCDR2", "CPA.7.013.vhCDR3", "CPA.7.013.vlCDR1", "CPA.7.013.vlCDR2" 및 "CPA.7.013.vlCDR3"은 표시된 CDR을 지칭한다. "CPA.7.013.HC"은 이 분자의 전체 중쇄(예를 들어, 가변 및 불변 도메인)을 지칭하고, "CPA.7.013.LC"는 동일한 분자의 전체 경쇄(예를 들어, 가변 및 불변 도메인)를 지칭한다. "CPA.7.013.H1"은 인간 IgG**1**의 불변 도메인을 포함하는 가변 중쇄 및 경쇄 도메인을 포함하는 전장 항체를 지칭한다(따라서, H1; IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 서열을 도 66에서 나타냄). 따라서, "CPA.7.013.H2"는 인간 IgG**2**에 연결된 CPA.7.013 가변 도메인일 수 있다. "CPA.7.013.H3"은 인간 IgG**3**에 연결된 CPA.7.013 가변 도메인이고, "CPA.7.013.H4"는 인간 IgG**4**에 연결된 CPA.7.013 가변 도메인이다.

[0100] 본 발명은 가변 중쇄 및 경쇄 도메인뿐만 아니라 전장 중쇄 및 경쇄를 추가로 제공한다.

[0101] 다수의 실시형태에서, 본 발명의 항체는 인간(파지로부터 유래)이고, PVRIG 및 PVLR2의 결합을 차단한다. 도 52에 나타낸 바와 같이, 수용체-리간드 상호작용과 결합하고 차단하는 CPA 항체는 이하와 같고, 그들의 구성성분도 마찬가지로 약술한다:

[0102] CPA.7.001, CPA.7.001.VH, CPA.7.001.VL, CPA.7.001.HC, CPA.7.001.LC 및 CPA.7.001.H1, CPA.7.001.H2, CPA.7.001.H3, CPA.7.001.H4; CPA.7.001.vhCDR1, CPA.7.001.vhCDR2, CPA.7.001.vhCDR3, CPA.7.001.vlCDR1, CPA.7.001.vlCDR2, 및 CPA.7.001.vlCDR3;

[0103] CPA.7.003, CPA.7.003.VH, CPA.7.003.VL, CPA.7.003.HC, CPA.7.003.LC, CPA.7.003.H1, CPA.7.003.H2, CPA.7.003.H3, CPA.7.003.H4; CPA.7.003.vhCDR1, CPA.7.003.vhCDR2, CPA.7.003.vhCDR3, CPA.7.003.vlCDR1, CPA.7.003.vlCDR2, 및 CPA.7.003.vlCDR3;

[0104] CPA.7.004, CPA.7.004.VH, CPA.7.004.VL, CPA.7.004.HC, CPA.7.004.LC, CPA.7.004.H1, CPA.7.004.H2, CPA.7.004.H3 CPA.7.004.H4; CPA.7.004.vhCDR1, CPA.7.004.vhCDR2, CPA.7.004.vhCDR3, CPA.7.004.vlCDR1, CPA.7.004.vlCDR2, 및 CPA.7.004.vlCDR3;

[0105] CPA.7.006, CPA.7.006.VH, CPA.7.006.VL, CPA.7.006.HC, CPA.7.006.LC, CPA.7.006.H1, CPA.7.006.H2, CPA.7.006.H3 CPA.7.006.H4; CPA.7.006.vhCDR1, CPA.7.006.vhCDR2, CPA.7.006.vhCDR3, CPA.7.006.vlCDR1, CPA.7.006.vlCDR2, 및 CPA.7.006.vlCDR3;

[0106] CPA.7.008, CPA.7.008.VH, CPA.7.008.VL, CPA.7.008.HC, CPA.7.008.LC, CPA.7.008.H1, CPA.7.008.H2, CPA.7.008.H3 CPA.7.008.H4; CPA.7.008.vhCDR1, CPA.7.008.vhCDR2, CPA.7.008.vhCDR3, CPA.7.008.vlCDR1, CPA.7.008.vlCDR2, 및 CPA.7.008.vlCDR3;

[0107] CPA.7.009, CPA.7.009.VH, CPA.7.009.VL, CPA.7.009.HC, CPA.7.009.LC, CPA.7.009.H1, CPA.7.009.H2, CPA.7.009.H3 CPA.7.009.H4; CPA.7.009.vhCDR1, CPA.7.009.vhCDR2, CPA.7.009.vhCDR3, CPA.7.009.vlCDR1, CPA.7.009.vlCDR2, 및 CPA.7.009.vlCDR3;

[0108] CPA.7.010, CPA.7.010.VH, CPA.7.010.VL, CPA.7.010.HC, CPA.7.010.LC, CPA.7.010.H1, CPA.7.010.H2, CPA.7.010.H3 CPA.7.010.H4; CPA.7.010.vhCDR1, CPA.7.010.vhCDR2, CPA.7.010.vhCDR3, CPA.7.010.vlCDR1, CPA.7.010.vlCDR2, 및 CPA.7.010.vlCDR3;

[0109] CPA.7.011, CPA.7.011.VH, CPA.7.011.VL, CPA.7.011.HC, CPA.7.011.LC, CPA.7.011.H1, CPA.7.011.H2, CPA.7.011.H3 CPA.7.011.H4; CPA.7.011.vhCDR1, CPA.7.011.vhCDR2, CPA.7.011.vhCDR3, CPA.7.011.vlCDR1, CPA.7.011.vlCDR2, 및 CPA.7.011.vlCDR3;

[0110] CPA.7.012, CPA.7.012.VH, CPA.7.012.VL, CPA.7.012.HC, CPA.7.012.LC, CPA.7.012.H1, CPA.7.012.H2, CPA.7.012.H3 CPA.7.012.H4; CPA.7.012.vhCDR1, CPA.7.012.vhCDR2, CPA.7.012.vhCDR3, CPA.7.012.vlCDR1,

CPA.7.012.v1CDR2, 및 CPA.7.012.v1CDR3;

[0111] CPA.7.013, CPA.7.013.VH, CPA.7.013.VL, CPA.7.013.HC, CPA.7.013.LC, CPA.7.013.H1, CPA.7.013.H2, CPA.7.013.H3 CPA.7.013.H4; CPA.7.013.vhCDR1, CPA.7.013.vhCDR2, CPA.7.013.vhCDR3, CPA.7.013.v1CDR1, CPA.7.013.v1CDR2, 및 CPA.7.013.v1CDR3;

[0112] CPA.7.014, CPA.7.014.VH, CPA.7.014.VL, CPA.7.014.HC, CPA.7.014.LC, CPA.7.014.H1, CPA.7.014.H2, CPA.7.014.H3 CPA.7.014.H4; CPA.7.014.vhCDR1, CPA.7.014.vhCDR2, CPA.7.014.vhCDR3, CPA.7.014.v1CDR1, CPA.7.014.v1CDR2, 및 CPA.7.014.v1CDR3;

[0113] CPA.7.015, CPA.7.015.VH, CPA.7.015.VL, CPA.7.015.HC, CPA.7.015.LC, CPA.7.015.H1, CPA.7.015.H2, CPA.7.015.H3 CPA.7.015.H4; CPA.7.015.vhCDR1, CPA.7.015.vhCDR2, CPA.7.015.vhCDR3, CPA.7.015.v1CDR1, CPA.7.015.v1CDR2, 및 CPA.7.015.v1CDR3;

[0114] CPA.7.017, CPA.7.017.VH, CPA.7.017.VL, CPA.7.017.HC, CPA.7.017.LC, CPA.7.017H1, CPA.7.017.H2, CPA.7.017.H3 CPA.7.017.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.000171.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.v1CDR1, CPA.7.017.v1CDR2, 및 CPA.7.017.v1CDR3;

[0115] CPA.7.018, CPA.7.018.VH, CPA.7.018.VL, CPA.7.018.HC, CPA.7.018.LC, CPA.7.018.H1, CPA.7.018.H2, CPA.7.018.H3 CPA.7.018.H4; CPA.7.017.vhCDR1, CPA.7.017.vhCDR2, CPA.7.017.vhCDR3, CPA.7.017.v1CDR1, CPA.7.017.v1CDR2, 및 CPA.7.017.v1CDR3;

[0116] CPA.7.019, CPA.7.019.VH, CPA.7.019.VL, CPA.7.019.HC, CPA.7.019.LC, CPA.7.019.H1, CPA.7.019.H2, CPA.7.019.H3 CPA.7.019.H4; CPA.7.019.vhCDR1, CPA.7.019.vhCDR2, CPA.7.019.vhCDR3, CPA.7.019.v1CDR1, CPA.7.019.v1CDR2, 및 CPA.7.019.v1CDR3;

[0117] CPA.7.021, CPA.7.021.VH, CPA.7.021.VL, CPA.7.021.HC, CPA.7.021.LC, CPA.7.021.H1, CPA.7.021.H2, CPA.7.021.H3 CPA.7.021.H4; CPA.7.021.vhCDR1, CPA.7.021.vhCDR2, CPA.7.021.vhCDR3, CPA.7.021.v1CDR1, CPA.7.021.v1CDR2, 및 CPA.7.021.v1CDR3;

[0118] CPA.7.022, CPA.7.022.VH, CPA.7.022.VL, CPA.7.022.HC, CPA.7.022.LC, CPA.7.022.H1, CPA.7.022.H2, CPA.7.022.H3 CPA.7.022.H4; CPA.7.022.vhCDR1, CPA.7.022.vhCDR2, CPA.7.002201.vhCDR3, CPA.7.022.v1CDR1, CPA.7.022.v1CDR2, 및 CPA.7.022.v1CDR3;

[0119] CPA.7.023, CPA.7.023.VH, CPA.7.023.VL, CPA.7.023.HC, CPA.7.023.LC, CPA.7.023.H1, CPA.7.023.H2, CPA.7.023.H3 CPA.7.023.H4; CPA.7.023.vhCDR1, CPA.7.023.vhCDR2, CPA.7.023.vhCDR3, CPA.7.023.v1CDR1, CPA.7.023.v1CDR2, 및 CPA.7.023.v1CDR3;

[0120] CPA.7.024, CPA.7.024.VH, CPA.7.024.VL, CPA.7.024.HC, CPA.7.024.LC, CPA.7.024.H1, CPA.7.024.H2, CPA.7.024.H3 CPA.7.024.H4; CPA.7.024.vhCDR1, CPA.7.024.vhCDR2, CPA.7.024.vhCDR3, CPA.7.024.v1CDR1, CPA.7.024.v1CDR2 및 CPA.7.024.v1CDR3;

[0121] CPA.7.033, CPA.7.033.VH, CPA.7.033.VL, CPA.7.033.HC, CPA.7.033.LC, CPA.7.033.H1, CPA.7.033.H2, CPA.7.033.H3 CPA.7.033.H4; CPA.7.033.vhCDR1, CPA.7.033.vhCDR2, CPA.7.033.vhCDR3, CPA.7.033.v1CDR1, CPA.7.033.v1CDR2, 및 CPA.7.033.v1CDR3;

[0122] CPA.7.034, CPA.7.034.VH, CPA.7.034.VL, CPA.7.034.HC, CPA.7.034.LC, CPA.7.034.H1, CPA.7.034.H2, CPA.7.034.H3 CPA.7.034.H4; CPA.7.034.vhCDR1, CPA.7.034.vhCDR2, CPA.7.034.vhCDR3, CPA.7.034.v1CDR1, CPA.7.034.v1CDR2, 및 CPA.7.034.v1CDR3;

[0123] CPA.7.036, CPA.7.036.VH, CPA.7.036.VL, CPA.7.036.HC, CPA.7.036.LC, CPA.7.036.H1, CPA.7.036.H2, CPA.7.036.H3 CPA.7.036.H4; CPA.7.036.vhCDR1, CPA.7.036.vhCDR2, CPA.7.036.vhCDR3, CPA.7.036.v1CDR1, CPA.7.036.v1CDR2, 및 CPA.7.036.v1CDR3;

[0124] CPA.7.040, CPA.7.040.VH, CPA.7.040.VL, CPA.7.040.HC, CPA.7.040.LC, CPA.7.040.H1, CPA.7.040.H2, CPA.7.040.H3 및 CPA.7.040.H4; CPA.7.040.vhCDR1, CPA.7.040.vhCDR2, CPA.7.040.vhCDR3, CPA.7.040.v1CDR1, CPA.7.040.v1CDR2, 및 CPA.7.040.v1CDR3;

[0125] CPA.7.046, CPA.7.046.VH, CPA.7.046.VL, CPA.7.046.HC, CPA.7.046.LC, CPA.7.046.H1, CPA.7.046.H2,

CPA.7.046.H3 CPA.7.046.H4; CPA.7.046.vhCDR1, CPA.7.046.vhCDR2, CPA.7.046.vhCDR3, CPA.7.046.v1CDR1, CPA.7.046.v1CDR2, 및 CPA.7.046.v1CDR3;

[0126] CPA.7.047, CPA.7.047.VH, CPA.7.047.VL, CPA.7.047.HC, CPA.7.047.LC, CPA.7.047.H1, CPA.7.047.H2, CPA.7.047.H3 CPA.7.047.H4; CPA.7.047.vhCDR1, CPA.7.047.vhCDR2, CPA.7.047.vhCDR3, CPA.7.047.v1CDR1, CPA.7.004701.v1CDR2, 및 CPA.7.047.v1CDR3;

[0127] CPA.7.049, CPA.7.049.VH, CPA.7.049.VL, CPA.7.049.HC, CPA.7.049.LC, CPA.7.049.H1, CPA.7.049.H2, CPA.7.049.H3 CPA.7.049.H4; CPA.7.049.vhCDR1, CPA.7.049.vhCDR2, CPA.7.049.vhCDR3, CPA.7.049.v1CDR1, CPA.7.049.v1CDR2, 및 CPA.7.049.v1CDR3; 및

[0128] CPA.7.050, CPA.7.050.VH, CPA.7.050.VL, CPA.7.050.HC, CPA.7.050.LC, CPA.7.050.H1, CPA.7.050.H2, CPA.7.050.H3 CPA.7.050.H4, CPA.7.050.vhCDR1, CPA.7.050.vhCDR2, CPA.7.050.vhCDR3, CPA.7.050.v1CDR1, CPA.7.050.v1CDR2, 및 CPA.7.050.v1CDR3.

[0129] 추가로, PVRIG에 결합된 본 명세서에서 생성된 다수의 CPA 항체가 있지만, 도 52에 나타낸 바와 같은 PVRIG와 PVLR2의 상호작용을 차단하지 않으며, 이중 8개만이 본 명세서에서 도 40에 포함되고, 이의 구성성분은 이하와 같다:

[0130] CPA.7.028, CPA.7.028.VH, CPA.7.028.VL, CPA.7.028.HC, CPA.7.028.LC, CPA.7.028.H1, CPA.7.028.H2, CPA.7.028.H3 및 CPA.7.028.H4; CPA.7.028.vhCDR1, CPA.7.028.vhCDR2, CPA.7.028.vhCDR3, CPA.7.028.v1CDR1, CPA.7.028.v1CDR2, 및 CPA.7.028.v1CDR3.

[0131] CPA.7.030, CPA.7.030.VH, CPA.7.030.VL, CPA.7.030.HC, CPA.7.030.LC, CPA.7.030.H1, CPA.7.030.H2, CPA.7.030.H3 및 CPA.7.030.H4; CPA.7.030.vhCDR1, CPA.7.030.vhCDR2, CPA.7.030.vhCDR3, CPA.7.030.v1CDR1, CPA.7.030.v1CDR2, 및 CPA.7.030.v1CDR3.

[0132] CPA.7.041, CPA.7.041.VH, CPA.7.041.VL, CPA.7.041.HC, CPA.7.041.LC, CPA.7.041.H1, CPA.7.041.H2, CPA.7.041.H3 및 CPA.7.041.H4; CPA.7.041.vhCDR1, CPA.7.041.vhCDR2, CPA.7.041.vhCDR3, CPA.7.041.v1CDR1, CPA.7.041.v1CDR2, 및 CPA.7.041.v1CDR3.

[0133] CPA.7.016, CPA.7.016.VH, CPA.7.016.VL, CPA.7.016.HC, CPA.7.016.LC, CPA.7.016.H1, CPA.7.016.H2, CPA.7.016.H3 및 CPA.7.016.H4; CPA.7.016.vhCDR1, CPA.7.016.vhCDR2, CPA.7.016.vhCDR3, CPA.7.016.v1CDR1, CPA.7.016.v1CDR2, 및 CPA.7.016.v1CDR3.

[0134] CPA.7.020, CPA.7.020.VH, CPA.7.020.VL, CPA.7.020.HC, CPA.7.020.LC, CPA.7.020.H1, CPA.7.020.H2, CPA.7.020.H3 및 CPA.7.020.H4; CPA.7.020.vhCDR1, CPA.7.020.vhCDR2, CPA.7.020.vhCDR3, CPA.7.020.v1CDR1, CPA.7.020.v1CDR2, 및 CPA.7.020.v1CDR3.

[0135] CPA.7.038, CPA.7.038.VH, CPA.7.038.VL, CPA.7.038.HC, CPA.7.038.LC, CPA.7.038.H1, CPA.7.038.H2, CPA.7.038.H3 및 CPA.7.038.H4; CPA.7.038.vhCDR1, CPA.7.038.vhCDR2, CPA.7.038.vhCDR3, CPA.7.038.v1CDR1, CPA.7.038.v1CDR2, 및 CPA.7.038.v1CDR3.

[0136] CPA.7.044, CPA.7.044.VH, CPA.7.044.VL, CPA.7.044.HC, CPA.7.044.LC, CPA.7.044.H1, CPA.7.044.H2, CPA.7.044.H3 및 CPA.7.044.H4; CPA.7.044.vhCDR1, CPA.7.044.vhCDR2, CPA.7.044.vhCDR3, CPA.7.044.v1CDR1, CPA.7.044.v1CDR2, 및 CPA.7.044.v1CDR3.

[0137] CPA.7.045, CPA.7.045.VH, CPA.7.045.VL, CPA.7.045.HC, CPA.7.045.LC, CPA.7.045.H1, CPA.7.045.H2, CPA.7.045.H3 및 CPA.7.045.H4; CPA.7.045.vhCDR1, CPA.7.045.vhCDR2, CPA.7.045.vhCDR3, CPA.7.045.v1CDR1, CPA.7.045.v1CDR2, 및 CPA.7.045.v1CDR3.

[0138] 본 명세서에서 논의하는 바와 같이, 본 발명은 상기 약술한 바와 같은 CDR 내에 변이체를 포함하는 상기 구성성분의 변이체를 추가로 제공한다. 추가로, 가변 중쇄는 본 명세서의 "VH" 서열에 대해 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일할 수 있고/있거나 Fc 변이체가 사용될 때 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 아미노산 변화를 함유한다. 본 명세서의 "VL" 서열에 대해 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하고/하거나 Fc 변이체가 사용될 때 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산 변화를 함유하는 가변 경쇄가 제공된다. 유사하게, 본 명세서의 "HC" 및 "LC" 서열에 대해 80%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일하고/하거나 Fc 변이체가 사용될 때, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 아미노산 변화를 함유하는 중쇄 및 경쇄가 제공된다.

[0139] 더 나아가, 본 발명은 하이브리도마로부터 생성된 뮤린 항체인 다수의 CHA 항체를 제공한다. 당업계에 잘 공지된 바와 같이, 6개의 CDR은 인간 프레임워크 가변 중쇄 및 가변 경쇄 영역에 더해질 때 또는 가변 중쇄 및 경쇄 도메인이 인간화될 때 유용하다.

[0140] 따라서, 본 발명은 CDR의 다음의 CHA 세트를 포함하는 항체, 보통 전장 또는 scFv 도메인을 제공하며, 이의 서열은 도 41에 나타낸 바와 같다:

[0141] CHA.7.502.vhCDR1, CHA.7.502.vhCDR2, CHA.7.502.vhCDR3, CHA.7.502.v1CDR1, CHA.7.502.v1CDR2, 및 CHA.7.502.v1CDR3.

[0142] CHA.7.503.vhCDR1, CHA.7.503.vhCDR2, CHA.7.503.vhCDR3, CHA.7.503.v1CDR1, CHA.7.503.v1CDR2, 및 CHA.7.503.v1CDR3.

[0143] CHA.7.506.vhCDR1, CHA.7.506.vhCDR2, CHA.7.506.vhCDR3, CHA.7.506.v1CDR1, CHA.7.506.v1CDR2, 및 CHA.7.506.v1CDR3.

[0144] CHA.7.508.vhCDR1, CHA.7.508.vhCDR2, CHA.7.508.vhCDR3, CHA.7.508.v1CDR1, CHA.7.508.v1CDR2, 및 CHA.7.508.v1CDR3.

[0145] CHA.7.510.vhCDR1, CHA.7.510.vhCDR2, CHA.7.510.vhCDR3, CHA.7.510.v1CDR1, CHA.7.510.v1CDR2, 및 CHA.7.510.v1CDR3.

[0146] CHA.7.512.vhCDR1, CHA.7.512.vhCDR2, CHA.7.512.vhCDR3, CHA.7.512.v1CDR1, CHA.7.512.v1CDR2, 및 CHA.7.512.v1CDR3.

[0147] CHA.7.514.vhCDR1, CHA.7.514.vhCDR2, CHA.7.514.vhCDR3, CHA.7.514.v1CDR1, CHA.7.514.v1CDR2, 및 CHA.7.514.v1CDR3.

[0148] CHA.7.516.vhCDR1, CHA.7.516.vhCDR2, CHA.7.516.vhCDR3, CHA.7.516.v1CDR1, CHA.7.516.v1CDR2, 및 CHA.7.516.v1CDR3.

[0149] CHA.7.518.vhCDR1, CHA.7.518.vhCDR2, CHA.7.518.vhCDR3, CHA.7.518.v1CDR1, CHA.7.518.v1CDR2, 및 CHA.7.518.v1CDR3.

[0150] CHA.7.520_1.vhCDR1, CHA.7.520_1.vhCDR2, CHA.7.520_1.vhCDR3, CHA.7.520_1.v1CDR1, CHA.7.520_1.v1CDR2, 및 CHA.7.520_1.v1CDR3.

[0151] CHA.7.520_2.vhCDR1, CHA.7.520_2.vhCDR2, CHA.7.520_2.vhCDR3, CHA.7.520_2.v1CDR1, CHA.7.520_2.v1CDR2, 및 CHA.7.520_2.v1CDR3.

[0152] CHA.7.522.vhCDR1, CHA.7.522.vhCDR2, CHA.7.522.vhCDR3, CHA.7.522.v1CDR1, CHA.7.522.v1CDR2, 및 CHA.7.522.v1CDR3.

[0153] CHA.7.524.vhCDR1, CHA.7.524.vhCDR2, CHA.7.524.vhCDR3, CHA.7.524.v1CDR1, CHA.7.524.v1CDR2, 및 CHA.7.524.v1CDR3.

[0154] CHA.7.526.vhCDR1, CHA.7.526.vhCDR2, CHA.7.526.vhCDR3, CHA.7.526.v1CDR1, CHA.7.526.v1CDR2, 및 CHA.7.526.v1CDR3.

[0155] CHA.7.527.vhCDR1, CHA.7.527.vhCDR2, CHA.7.527.vhCDR3, CHA.7.527.v1CDR1, CHA.7.527.v1CDR2, 및 CHA.7.527.v1CDR3.

[0156] CHA.7.528.vhCDR1, CHA.7.528.vhCDR2, CHA.7.528.vhCDR3, CHA.7.528.v1CDR1, CHA.7.528.v1CDR2, 및 CHA.7.528.v1CDR3.

[0157] CHA.7.530.vhCDR1, CHA.7.530.vhCDR2, CHA.7.530.vhCDR3, CHA.7.530.v1CDR1, CHA.7.530.v1CDR2, 및 CHA.7.530.v1CDR3.

[0158] CHA.7.534.vhCDR1, CHA.7.534.vhCDR2, CHA.7.534.vhCDR3, CHA.7.534.v1CDR1, CHA.7.534.v1CDR2, 및 CHA.7.534.v1CDR3.

[0159] CHA.7.535.vhCDR1, CHA.7.535.vhCDR2, CHA.7.535.vhCDR3, CHA.7.535.v1CDR1, CHA.7.535.v1CDR2, 및

CHA.7.535.v1CDR3.

[0160] CHA.7.537.vhCDR1, CHA.7.537.vhCDR2, CHA.7.537.vhCDR3, CHA.7.537.v1CDR1, CHA.7.537.v1CDR2, 및 CHA.7.537.v1CDR3.

[0161] CHA.7.538_1.vhCDR1, CHA.7.538_1.vhCDR2, CHA.7.538_1.vhCDR3, CHA.7.538_1.v1CDR1, CHA.7.538_1.v1CDR2, 및 CHA.7.538_1.v1CDR3.

[0162] CHA.7.538_2.vhCDR1, CHA.7.538_2.vhCDR2, CHA.7.538_2.vhCDR3, CHA.7.538_2.v1CDR1, CHA.7.538_2.v1CDR2, 및 CHA.7.538_2.v1CDR3.

[0163] CHA.7.543.vhCDR1, CHA.7.543.vhCDR2, CHA.7.543.vhCDR3, CHA.7.543.v1CDR1, CHA.7.543.v1CDR2, 및 CHA.7.543.v1CDR3.

[0164] CHA.7.544.vhCDR1, CHA.7.544.vhCDR2, CHA.7.544.vhCDR3, CHA.7.544.v1CDR1, CHA.7.544.v1CDR2, 및 CHA.7.544.v1CDR3.

[0165] CHA.7.545.vhCDR1, CHA.7.545.vhCDR2, CHA.7.545.vhCDR3, CHA.7.545.v1CDR1, CHA.7.545.v1CDR2, 및 CHA.7.545.v1CDR3.

[0166] CHA.7.546.vhCDR1, CHA.7.546.vhCDR2, CHA.7.546.vhCDR3, CHA.7.546.v1CDR1, CHA.7.546.v1CDR2, 및 CHA.7.546.v1CDR3.

[0167] CHA.7.547.vhCDR1, CHA.7.547.vhCDR2, CHA.7.547.vhCDR3, CHA.7.547.v1CDR1, CHA.7.547.v1CDR2, 및 CHA.7.547.v1CDR3.

[0168] CHA.7.548.vhCDR1, CHA.7.548.vhCDR2, CHA.7.548.vhCDR3, CHA.7.548.v1CDR1, CHA.7.548.v1CDR2, 및 CHA.7.548.v1CDR3.

[0169] CHA.7.549.vhCDR1, CHA.7.549.vhCDR2, CHA.7.549.vhCDR3, CHA.7.549.v1CDR1, CHA.7.549.v1CDR2, 및 CHA.7.549.v1CDR3.

[0170] CHA.7.550.vhCDR1, CHA.7.550.vhCDR2, CHA.7.550.vhCDR3, CHA.7.550.v1CDR1, CHA.7.550.v1CDR2, 및 CHA.7.550.v1CDR3.

[0171] 상기와 같이, CDR의 이들 세트는 또한 상기 기재한 바와 같은 아미노산 변이체일 수 있다.

[0172] 추가로, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 프레임워크 영역은 당업계에 공지된 바와 같이 인간화될 수 있고(가끔은 필요하다면 CDR 내에서 생성된 변이체), 따라서 도 41의 VH 및 VL 쇄의 인간화된 변이체가 생성될 수 있다. 더 나아가, 이어서 인간화된 가변 중쇄 및 경쇄 도메인은 인간 불변 영역, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로부터의 불변 영역과 융합될 수 있다.

[0173] 특히, 당업계에 공지된 바와 같이, 뮤린 VH 및 VL 쇄는 인간화 방법을 위해, 예를 들어 본 명세서에 전문이 참조로 포함되는 문헌[Ye et al. Nucleic Acids Res. 41:W34-W40 (2013)]에 약술한 바와 같이 NCBI 웹사이트의 IgBLAST 프로그램을 이용하여 당업계에 공지된 바와 같이 인간화될 수 있다. IgBLAST는 뮤린 VH 및/또는 VL 서열을 취하고, 그것을 공지된 인간 생식계열 서열의 라이브러리에 비교한다. 본 명세서에 나타낸 바와 같이, 본 명세서에서 생성된 인간화된 서열에 대해, 사용한 데이터베이스는 IMGT 인간 VH 유전자(F+ORF, 273 생식계열 서열) 및 IMGT 인간 VL 카파 유전자(F+ORF, 74 생식계열 서열)였다. 예시적인 5개의 CHA 서열을 선택하였다: CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2 및 CHA.7.524(VH 및 VL 서열에 대해 도 41 참조). 인간화의 이 실시형태에 대해, 인간 생식계열 IGHV1-46(대립유전자1)을 수용자 서열 및 인간 중쇄 IGHJ4(대립유전자1) 결합 영역(J 유전자)으로서 모두 5가지에 대해 선택하였다. 4가지(CHA.7.518, CHA.7.530, CHA.7.538_1 및 CHA.7.538_2) 중 3가지에 대해, 인간 생식계열 IGKV1-39(대립유전자 1)는 수용자 서열로서 선택되었고, 인간 경쇄 IGKJ2(대립유전자1)(J 유전자)를 선택하였다. J 유전자를 IMGT(등록상표)에서 국제 면역유전학 정보 시스템(international ImMunoGeneTics information system) www.imgt.org로서 얻은 인간 결합 영역 서열로부터 선택하였다. AbM 정의에 따라 CDR을 정하였다(see www.bioinfo.org.uk/abs/). 도 88은 PVRIG에 대한 결합을 최적화하기 위해 인간화된 서열뿐만 아니라 일부 잠재적 변화를 도시한다.

[0174] CHA 항체의 특이적 인간화된 항체는 도 88, 도 89 및 도 90에 나타낸 것을 포함한다. 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 각각 인간화된 가변 중쇄(인간화된 중쇄(Humanized Heavy); HH) 및 가변 경쇄(인간화된 경쇄

(**H**umanized **L**ight), HL) 서열은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 불변 영역과 조합될 수 있다. 즉, CHA.7.518.HH1은 제1 인간화된 가변 중쇄이고, CHA.7.518.HH1.**1**은 IgG**1** 불변 영역이 있는 "HH1" 인간화된 서열을 포함하는 전장 중쇄이다(CHA.7.518.HH1.**2**는 IgG**2** 등이 있는 CHA.7.518.HH1이다).

[0175] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항-PVRIG 항체는 항-PVRIG 항체를 포함하되, 상이한 항-PVRIG 항체의 V_H 및 V_L 서열은 다른 항-PVRIG 항체를 생성하도록 "혼합 및 매칭"될 수 있다. 이러한 "혼합 및 매칭된" 항체의 PVRIG 결합은 상기 기재한 결합 분석, 예를 들어 ELISA를 이용하여 시험될 수 있다. 일부 실시형태에서, V_H 및 V_L 쇄가 혼합 및 매칭될 때, 특정 V_H/V_L 쌍으로부터의 V_H 서열은 구조적으로 유사한 V_H 서열로 대체된다. 마찬가지로, 일부 실시형태에서, 특정 V_H/V_L 쌍으로부터의 V_L 서열은 구조적으로 유사한 V_L 서열로 대체된다. 예를 들어, 상동성 항체의 V_H 및 V_L 서열은 특히 혼합 및 매칭을 잘 처리할 수 있다.

[0176] 따라서, 본 발명의 항체는 (a) 본 명세서에 열거된 서열; (b) (a)에 구체화된 해당 CDR 아미노산 서열과 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산 치환만큼 상이한 서열; (c) (a) 또는 (b)에 구체화된 서열에 대해 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; (d) 본 명세서에 열거된 바와 같은 아미노산을 암호화하는 핵산 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드로 이루어진 군으로부터 선택된 CDR 아미노산 서열을 포함한다.

[0177] 추가적으로 PVRIG 항체의 정의에 본 명세서에 열거된 PVRIG 항체에 대해 동일성을 공유하는 항체가 포함된다. 즉, 특정 실시형태에서, 본 발명에 따른 항-PVRIG 항체는 각각 바람직한 항-PVRIG 면역 분자의 단리된 항-PVRIG 아미노산 서열에 대해 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하되, 항체는 모 항-PVRIG 항체의 목적으로 하는 기능성 특성을 보유한다. 두 서열 사이의 동일성 백분율은 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이며(즉, 상동성% = 동일한 위치의 수/위치의 총 수 X 100), 두 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한다. 서열의 비교 및 두 서열 사이의 동일성 백분율의 결정은 이하의 비제한적 실시예에 기재하는 바와 같은 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다.

[0178] 두 아미노산 사이의 동일성 백분율은 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 이용하는, ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 혼입된 이. 메이어(E. Meyers) 및 더블유. 밀러(W. Miller)의 알고리즘(*Comput. Appl. Biosci.*, 4:11-17 (1988))을 이용하여 결정될 수 있다. 추가로, 두 아미노산 서열 간의 동일성 백분율은 블로썸(Blossum) 62 행렬 또는 PAM250 행렬, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 이용하여 GCG 소프트웨어 패키지(상업적으로 입수가능) 내 GAP 프로그램에 혼입된 니들만(Needleman) 및 분슈(Wunsch)(*J. Mol. Biol.* 48:444-453 (1970)) 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다.

[0179] 추가적으로 또는 대안적으로, 본 발명의 단백질 서열은 추가로, 예를 들어, 관련 서열을 동정하기 위해 공공의 데이터베이스에 대해 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, et al. (1990) *J Mol. Biol.* 215:403-10]의 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 이용하여 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 스코어=50, 단어길이=3으로 수행되어 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 항체 분자에 대해 상동성인 아미노산 서열을 얻을 수 있다. 비교 목적을 위한 갭 정렬을 얻기 위해, 갭 BLAST를 문헌[Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402]에서 기재한 바와 같이 이용할 수 있다. BLAST 및 갭 BLAST 프로그램을 이용할 때, 각각의 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 매개변수가 사용될 수 있다.

[0180] 일반적으로, PVRIG 항체 간의 비교를 위한 동일성 백분율은 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 약 95, 96, 97, 98 또는 99% 백분율 동일성이 바람직하다. 동일성 백분율은 전체 아미노산 서열, 예를 들어 전체 중쇄 또는 경쇄를 따르거나 또는 쇄의 일부를 따를 수 있다. 예를 들어, 항-PVRIG 본 발명의 항체의 정의 내에 전체 가변 영역을 따라(예를 들어, 동일성이 가변 영역을 따라 95 또는 98% 동일한 경우), 또는 전체 불변 영역을 따라, 또는 단지 Fc 도메인을 따라 동일성을 공유하는 것이 포함된다.

[0181] 추가로, 또한 동일한 CDR을 갖지만, 가변 도메인(또는 전체 중쇄 또는 경쇄)에서 변화가 있을 수 있는 서열이 포함된다. 예를 들어, PVRIG 항체는 도 63에 나타낸 것과 동일한 CDR을 갖는 것을 포함하지만, 가변 영역에 따른 이의 동일성은 더 낮을 수 있고, 예를 들어 95 또는 98% 백분율 동일성이다.

[0182] B. 열거된 항체와 결합하기 위해 경쟁하는 PVRIG 항체

[0183] 본 발명은 열거된 항체뿐만 아니라 PVRIG 분자에 특이적으로 결합하도록 열거된 항체와 경쟁하는 추가적인 항체(PVRIG에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 열거된 CPA 및 CHA 수)를 제공한다. **실시예 11**에 나타낸 바와 같이,

PVRIG 본 발명의 항체는 상이한 에피토프 빈으로 "비닝"된다. 본 명세서에 약술된 4가지의 별개의 빈이 있다; 1) CPA.7.002, CPA.7.003, CPA.7.005, CPA.7.007, CPA.7.010, CPA.7.012, CPA.7.015, CPA.7.016, CPA.7.017, CPA.7.019, CPA.7.020, CPA.7.021, CPA.7.024, CPA.7.028, CPA.7.032, CPA.7.033, CPA.7.036, CPA.7.037, CPA.7.038, CPA.7.043, CPA.7.046 CPA.7.041이 모두 나뉘는 에피토프 빈; 2) CPA.7.004, CPA.7.009, CPA.7.011, CPA.7.014, CPA.7.018, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.034, CPA.7.040, CPA.7.045 및 CPA.7.047이 모두 나뉘는 에피토프 빈; 3) 빈 1과 빈 2 사이의 구별을 정하는, 즉, 빈 1은 CPA.7.039 결합을 차단하고, 빈 2는 리간드를 CPA.7.039와 함께 샌드위치하는 CPA.7.039, 빈 4) CPA.7.050을 지님.

[0184] 따라서, 본 발명은 빈 1에 있는 항체 및/또는, 빈 2에 있는 항체 및/또는, 빈 3에 있는 항체 및/또는 빈 4에 있는 항체와 결합을 위해 경쟁하는 항-PVRIG 항체를 제공한다.

[0185] 열거된 항체와 경쟁하는 추가적인 항체는 당업계에 공지되고, 일반적으로 이하에 약술되는 바와 같이 생성된다. 경쟁적 결합 연구는 당업계에 공지된 바와 같이, 일반적으로 SPR/비아코어(Biacore)(등록상표) 결합 분석뿐만 아니라 ELISA 및 세포 기반 분석을 이용하여 행해질 수있다.

[0186] C. 추가적인 항체의 생성

[0187] 인간 PVRIG에 대한 추가적인 항체는 실시예에 약술된 것과 같은 잘 공지된 방법을 이용하여 당업계에 잘 공지된 바와 같이 행해질 수 있다. 따라서, 추가적인 항-PVRIG 항체는 전통적인 방법, 예컨대 마우스의 면역화(때때로 DNA 면역화를 이용, 예를 들어 알데브론(Aldevron)에 의해 사용됨) 다음에 인간 PVRIG 단백질 및 하이브리도마 생성에 대한 선별과 함께 항체 정제 및 회수에 의해 생성될 수 있다.

[0188] V. 핵산 조성물

[0189] 항-PVRIG 본 발명의 항체를 암호화하는 핵산 조성물뿐만 아니라 핵산, 및 핵산 및/또는 발현 벡터 조성물에 의해 형질전환된 숙주 세포를 함유하는 발현 벡터가 또한 제공된다. 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 본 명세서에 도시된 단백질 서열은 유전자 암호의 축중에 기인하여 다수의 가능한 핵산 서열에 의해 암호화될 수 있다.

[0190] PVRIG 항체를 암호화하는 핵산 조성물은 항체의 형식에 의존할 것이다. 전통적으로, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 함유하는 4량체 항체는 2개의 상이한 핵산(하나는 중쇄를 암호화하고 하나는 경쇄를 암호화함)에 의해 암호화된다. 이들은 당업계에 공지된 바와 같이 단일 발현 벡터 또는 2개의 발현 벡터에 들어가고, 그들이 발현되어 본 발명의 항체를 형성하는 경우 숙주 세포로 형질전환될 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 scFv 작제물이 사용될 때, 가변 중쇄-링커-가변 경쇄를 암호화하는 단일 핵산이 일반적으로 사용되는데, 이는 숙주 세포로 형질전환을 위해 발현 벡터 내로 삽입될 수 있다. 핵산은 신호 및 분비 서열, 조절 서열, 프로모터, 복제 기점, 선택 유전자 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 적절한 전사 및 번역 제어 서열을 함유하는 발현 벡터에 들어갈 수 있다.

[0191] 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 재조합 항체를 발현시키기 위한 바람직한 포유류 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO 세포), PER.C6, HEK293 및 당업계에 공지된 기타를 포함한다.

[0192] 핵산은 전체 세포로, 세포 용해물로, 또는 부분적으로 정제되거나 또는 실질적으로 순수한 형태로 존재할 수 있다. 핵산은 알칼리성/SDS 처리, CsCl 밴딩, 칼럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동 및 당업계에 잘 공지된 기타를 포함하는, 표준 기법에 의해 다른 세포 성분 또는 다른 오염물질, 예를 들어, 다른 세포 핵산 또는 단백질로부터 정제될 때, "단리되거나" 또는 "실질적으로 순수하게 제공된다".

[0193] scFv 유전자를 생성하기 위해, V_H 및 V_L 서열이 연속적 단일 쇄 단백질로서 발현되고, V_L 및 V_H 영역이 가요성 링커에 의해 결합되도록, V_H- 및 V_L-암호화 DNA 단편은 가요성 링커를 암호화하는, 예를 들어 아미노산 서열(Gly4-Ser)3을 암호화하는 다른 단편에 작동 가능하게 연결된다(예를 들어, 문헌[Bird et al. (1988) *Science* 242:423-426; Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) *Nature* 348:552-554] 참조).

[0194] VI. 항-PVRIG 항체의 제형

[0195] 앞서 언급한 방법의 실행에서 사용되는 치료적 조성물은 목적으로 하는 전달 방법에 적합한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 치료적 조성물과 조합될 때 치료적 조성물의 항 종양 기능을 보유하고, 일반적으로 환자의 면역계와 비반응성인 임의의 물질을 포함한다. 예는 임의의 다수의 표준 약제학적 담체, 예컨대 멸균 인산염 완충 식염수 용액, 정균수 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다(일반적으로, 문

헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition, A. Osal., Ed., 1980] 참조). 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 안정제는 사용되는 투약량 및 농도에서 수용자에 대해 비독성이고, 완충제, 예컨대 인산염, 시트르산염, 아세트산염 및 기타 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드; 염화헥사메토늄; 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄; 페놀, 뷰틸 오르벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알기닌 또는 라이신; 단당류, 이당류 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨; 감미제 및 기타 향미제; 충전제, 예컨대 미정질 셀룰로스, 락토스, 옥수수 및 기타 전분; 결합제; 첨가제; 착색제; 염-형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예를 들어 Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)(상표명), 플루로닉스(PLURONICS)(상표명) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0196] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 수용성 형태, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재하는 것일 수 있으며, 이는 산 부가 염과 염기 부가 염을 둘 다 포함하는 것을 의미한다. "약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염"은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인 등 및 유기산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등에 의해 형성되는, 유리 염기의 생물학적 유효성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 해당 염을 지칭한다. "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가 염"은 무기 염기, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등으로부터 유래된 것을 포함한다. 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용 가능한 유기 비독성 염기로부터 유래된 염은 천연 유래 치환 아민, 환식 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 및 에탄올아민을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민의 염을 포함한다. 생체내 투여를 위해 사용될 제형은 바람직하게는 멸균이다. 이는 멸균 여과막 또는 다른 방법을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0197] 바람직하게는 멸균 수용액의 형태로 본 발명의 항체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여는 피하 및 정맥내를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 방법으로 행해질 수 있다. 피하 투여는 일부 환경에서 환자가 약제학적 조성물을 자가투여할 수 있기 때문에 바람직할 수 있다. 다수의 단백질 치료제는 피하 투여를 위해 최대로 허용 가능한 용적으로 치료적 유효 용량의 제형화를 허용하기에 충분히 강하지 않다. 이 문제는 알기닌-HCl, 히스티딘 및 폴리솔베이트를 포함하는 단백질 제형의 사용에 의해 부분적으로 처리될 수 있다(WO 04091658 참조). 본 발명의 Fc 폴리펩타이드는, 예를 들어, 증가된 효능, 개선된 혈청 반감기 또는 향상된 용해도에 기인하여 피하 투여를 더 잘 받을 수 있다.

[0198] 당업계에 공지된 바와 같이, 단백질 치료제는 종종 IV 주입 또는 볼루스에 의해 전달된다. 본 발명의 항체는 또한 이러한 방법을 이용하여 전달될 수 있다. 예를 들어, 투여는 주입 비히클로서 0.9% 염화나트륨을 이용한 정맥내 주입에 의할 수 있다.

[0199] 추가로, 임의의 다수의 전달 시스템은 당업계에 공지되어 있고, 본 발명의 Fc 변이체를 투여하는 데 사용될 수 있다. 예는 리포좀 내 캡슐화, 마이크로입자, 미소구체(예를 들어, PLA/PGA 미소구체) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대안적으로, 막 또는 섬유를 포함하는 다공성, 비다공성 또는 젤라틴 물질의 이식물이 사용될 수 있다. 지속 방출 시스템은 중합체 물질 또는 매트릭스, 예컨대 폴리에스터, 하이드로겔, 폴리(비닐알코올), 폴리락타이드, L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트, 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포(LUPRON DEPOT)(등록상표) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시뷰티르산을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 항체는 또한 면역리포좀으로서 제형화될 수 있다. 리포좀은 포유류에게 치료제의 전달에 유용한 다양한 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제를 포함하는 작은 소수포이다. 항체를 함유하는 리포좀은 문헌[Epstein et al., 1985, Proc Natl Acad Sci USA, 82:3688; Hwang et al., 1980, Proc Natl Acad Sci USA, 77:4030]; 미국 특허 제4,485,045호; 미국 특허 제4,544,545호; 및 PCT WO 97/38731에 기재된 것과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조된다. 향상된 순환 시간을 갖는 리포좀은 미국 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다. 리포좀의 구성성분은 생물학적 막의 지질 배열과 유사하게 이중층 형성에서 통상적으로 배열된다. 특히 유용한 리포좀은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 포함하는 지질 조성물을 이용하는 역상 증발 방법에 의해 생성될 수 있다. 리포좀은 정해진 기공 크기의 필터를 통해 압출되어

목적으로 하는 직경을 갖는 리포좀을 수득한다. 화학치료제 또는 다른 치료적 활성제는 성택적으로 리포좀 내에 함유된다(Gabizon et al., 1989, J National Cancer Inst 81:1484).

[0200] 항체는 또한 코아세르베이션 기법, 계면 중합(예를 들어 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐, 또는 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐을 이용), 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포좀, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 및 마크로에멀전을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 방법에 의해 제조된 마이크로캡슐 내에 포집될 수 있다. 이러한 기법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed., 1980]에 개시되어 있다. 지속 방출 제제가 제조될 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하는데, 이 매트릭스는 성형 물품의 형태, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐이다. 지속 방출 매트릭스의 예는 폴리에스터, 하이드로겔(예를 들어 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드(미국 특허 제3,773,919), L-글루탐산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포(등록상표)(이는 락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사용 미소구체임), 폴리-D-(-)-3-하이드록시뷰티르산, 및 폴리-DL-락타이드-코-글리콜라이드(PLG)의 기질 내로 혼입된 목적으로 하는 생활성 분자로 구성된 미소구체-기반전달 시스템인 프로레아제(ProLease)(등록생표)(알케르메스사(Alkermes)로부터 상업적으로 입수 가능)를 포함한다.

[0201] 투약량 및 투여 빈도는, 바람직한 실시형태에서, 치료적 또는 예방적으로 유효하도록 선택된다. 당업계에 공지된 바와 같이, 단백질 분해를 위한 조절, 전신 대 국소화된 전달 및 새로운 프로테아제 합성 속도뿐만 아니라 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 약물 상호작용 및 병태의 중증도는 필수적일 수 있고, 당업자에 의해 일상적인 실현에 의해 확인할 수 있을 것이다.

[0202] 제형 중의 항체의 농도는 약 0.1 내지 100중량%로 다를 수 있다. 바람직한 실시형태에서, Fc 변이체의 농도는 0.003 내지 1.0 몰 농도의 범위이다. 환자를 치료하기 위해, 치료적 유효 용량의 본 발명의 Fc 변이체가 투여될 수 있다. 본 명세서의 "치료적 유효 용량"은 그것이 투여되는 효과를 생성하는 용량을 의미한다. 정확한 용량은 치료의 목적에 의존하며, 공지된 기법을 이용하여 당업자에 의해 획득 가능할 것이다. 투약량은 0.0001 내지 100mg/kg 이상의 체중, 예를 들어 0.1, 1, 10 또는 50mg/kg 체중의 범위일 것이며, 1 내지 10mg/kg이 바람직하다.

[0203] VII. 항-PVRIG 항체를 이용하는 방법

[0204] 일단 생성되면, 항-PVRIG 본 발명의 항체는 다수의 상이한 적용분야에서의 용도를 발견한다.

[0205] A. 치료적 용도

[0206] 항-PVRIG 본 발명의 항체는 일반적으로 PVRIG와 관련된 병태를 지니는 환자, 예컨대 인간 대상체를 치료함에 있어서 용도를 발견한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료"는 암 치료에 관한 치료적 치료와 예방적 또는 방지적 측정을 지칭하며; 그러나 또한 이하에 기재하는 바와 같이 항체 및 약제학적 조성물의 용도는 감염성 질환, 패혈증 및/또는 자가면역 병태의 치료를 위해 및/또는 유전자 요법을 따르는 바람직하지 않은 면역 활성화를 저해하기 위해 제공된다. 치료가 필요한 대상은 암이 이미 있는 대상뿐만 아니라 암이 예방되어야 하는 대상을 포함한다. 따라서, 본 명세서에서 치료될 포유류는 암을 갖는 것으로 진단될 수 있거나 또는 암의 성향이 있거나 또는 암에 걸리기 쉬울 수 있다. 본 명세서에 나타낸 바와 같은 용어 "치료하는"은 해로운 효과의 치유, 반전, 약화, 완화, 최소화, 억제, 중단시키거나 또는 상기 기재된 암성 질환, 장애 또는 병태의 식별 가능한 증상을 안정화시키는 것을 지칭한다. 또한 상기 기재한 바와 같은 암을 관리하는 것을 포함한다. "관리하다"는 질환의 중증도를 감소시키는 것, 질환의 에피소드 빈도를 감소시키는 것, 이러한 에피소트의 지속기간을 감소시키는 것, 이러한 에피소드의 중증도를 감소시키는 것, 암 세포 성장 또는 증식을 늦추고/감소시키는 것, 적어도 하나의 증상의 진행을 늦추는 것, 적어도 하나의 측정 가능한 신체 매개변수 등의 개선을 의미한다. 예를 들어, 면역자극 항-PVRIG 면역 분자는 표적 세포, 예를 들어, 암, 감염 또는 병원체 세포에 대해 T 세포 또는 NK 또는 사이토카인 면역을 촉진시켜야 하고, 이에 의해 질환 상태에 연루된 세포를 고갈시킴으로써 암 또는 감염성 질환을 치료한다. 대조적으로, 면역저해 항-PVRIG 면역 분자는 일부 면역 질환, 예컨대 자가면역, 염증 또는 알레르기 병태의 질환 병리에 연루된 T 세포 또는 NK 활성 및/또는 전염증 사이토카인의 분비를 감소시켜야 하고, 이에 의해 이러한 병태에 연루될 수 있는 질환 병리 및 조직 파괴(예를 들어, 류마티스 관절염 병태와 관련된 관절 파괴)를 치료하거나 또는 개선시킨다.

[0207] 본 발명의 PVRIG 항체는 치료적으로 유효한 투약량으로 제공된다. 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 항-

PVRIG 면역 분자의 "치료적으로 유효한 투약량"은 바람직하게는 질환 증상 중증도의 감소, 질환 무 증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 수명의 증가, 질환 관해, 또는 질환 고통에 기인하는 손상 또는 장애의 예방 또는 감소를 초래한다. 예를 들어, PVRIG 양성 종양의 치료를 위해, "치료적으로 유효한 투약량"은 비처리 대상체에 비해 적어도 약 20%만큼, 더 바람직하게는 적어도 약 40%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 약 60%만큼, 및 훨씬 더 바람직하게는 적어도 약 80%만큼 세포 성장 또는 종양 성장을 바람직하게 저해한다. 종양 성장을 저해하는 화합물의 능력은 인간 종양에서 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이 특성은 당업자에게 공지된 분석에 의해 시험관 내에서 이러한 저해를, 저해하는 화합물의 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 치료적으로 유효한 양의 치료적 화합물은 대상체에서 종양 크기를 감소시키거나 또는 달리 증상을 개선시킬 수 있다.

[0208] 당업자는 대상체의 크기, 대상체의 증상 및 특정 화합물 또는 선택된 투여 경로에 기반하여 치료적 유효량을 결정할 수 있다.

[0209] 1. 암 치료

[0210] 본 발명의 PVRIG 항체는 암 치료에서 특정 용도를 발견한다. 일반적으로, 본 발명의 항체는 면역조절성이며, 즉, 암성 세포를 직접 공격하기보다는 본 발명의 항-PVRIG 항체는 일반적으로 PVRIG의 작용을 저해함으로써 면역계를 자극한다. 따라서, 종양 성장 및 발생에 중요한 분자 경로를 저해하는 것을 목적으로 하는 종양-표적화 요법과 달리, 암 면역요법은 암 세포를 제거하기 위해 환자 자신의 면역계를 자극하여, 오래가는 종양 파괴를 제공하는 것을 목적으로 한다. 다양한 접근이 암 면역요법에서 사용될 수 있는데, 그 중에 면역억제 경로를 제거하기 위해 종양-특이적 T 세포 반응, 및 면역자극 항체(즉, 저해 수용체의 길항제 = 면역 검사점)를 유도하는 치료적 암 백신이 있다.

[0211] 암 세포는 내성이 발생하고, 종양 재발이 생기기 때문에 표적화된 요법 또는 통상적인 항암 요법에 대한 임상 반응은 일시적인 경향이 있다. 그러나, 과거 몇 년에 암 면역요법의 임상 용도는 이런 유형의 요법이 지속 가능한 임상 반응을 가져서 장기간 생존에 대한 극적인 영향을 나타낸다는 것을 나타내었다. 그러나, 반응은 장기간이지만, 소수의 환자만이 반응한다(통상적인 또는 표적화된 요법과 대조적으로, 매우 다수의 환자가 반응하지만, 반응은 일시적임).

[0212] 종양이 임상적으로 검출될 때까지, 면역저항성 및 면역억제 특성을 획득하고, 다양한 메커니즘 및 다양한 면역세포를 통해 면역억제성 종양 미세환경을 생성함으로써 면역 방어계를 이미 피하였다.

[0213] 따라서, 항-PVRIG 본 발명의 항체는 암 치료에서 유용하다. 면역항암제 작용 메커니즘의 특성에 기인하여, PVRIG는 반드시 특정 암 유형에 대해 과발현되거나 또는 상관관계가 있어야 할 필요는 없으며; 즉, 목표는 면역계가 암을 추구하도록 T 세포 및 NK 세포 활성화를 탈억제하는 것이다.

[0214] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "암"은 악성 성장 또는 종양(예를 들어, 조절되지 않은 세포 성장)을 야기하는 비정상 및 제어되지 않은 세포 분할을 특징으로 하는 임의의 신생물 질환(침습적 또는 전이성)을 광범위하게 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "암" 또는 "암성"은 악성 성장 또는 종양을 야기하는 비정상 및 제어되지 않은 세포 분열을 특징으로 하는 임의의 신생물 질환(침습적, 비침습적 또는 전이성)을 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 이의 비제한적 예는 본 명세서에 기재되어 있다. 이는 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 임의의 생리적 병태를 포함한다. 암의 예는 작업예에 예시되며, 또한 본 명세서 내에 기재된다.

[0215] 항-PVRIG 항체를 이용하여 치료될 수 있는 암의 비제한적 예는 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 암의 더 특별한 예는 편평세포암, 폐암(소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종), 배막암, 간세포암, 위 또는 위암(위장암을 포함), 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장 또는 신세포암, 간암, 전립선 암, 음문암, 갑상선암, 간암종 및 다양한 유형의 두경부암뿐만 아니라 B-세포 림프종(저등급/여포성 비호지킨 림프종(NHL); 소형 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 미만성 NHL; 고등급 면역아세포성 NHL; 고등급 림프아구성 NHL; 고등급 작은 비절단 세포 NHL; 거대 종양 NHL; 맨틀세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발텐스트롬 마크로글로불린혈증을 포함); 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프아구성 백혈병(ALL); 모발세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 다발성 골수종 및 이식 후 림프 증식성 장애(PTLD)를 포함한다.

[0216] 본 발명에 의한 치료를 잘 받아들이는 다른 암은 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프 악성종양

을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 암의 더 구체적인 예는 결장직장, 방광, 난소, 흑색종, 편평세포암, 폐암(소-세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종을 포함), 배막암, 간세포암, 위 또는 위암(위장암을 포함), 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장 또는 신세포암, 간암, 전립선 암, 음문암, 갑상선암, 간암종 및 다양한 유형의 두경부암뿐만 아니라 B-세포 림프종(저등급/여포성 비호지킨 림프종(NHL); 소형 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급 미만성 NHL; 고등급 면역아세포성 NHL; 고등급 림프아구성 NHL; 고등급 작은 비절단 세포 NHL; 거대 종양 NHL; 맨틀세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함함); 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프아구성 백혈병(ALL); 모발세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 및 이식 후 림프 증식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증, 부종(예컨대 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그스 증후군과 관련된 비정상적 혈관 증식을 포함한다. 바람직하게는, 암은 결장직장암, 유방암, 직장암, 비소세포 폐암, 비호지킨 림프종(NHL), 신세포암, 전립선 암, 간암, 췌장암, 연조직 육종, 카포씨 육종, 유암종, 두경부암, 흑색종, 난소암, 중피종 및 다발성 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적인 실시형태에서, 암은 초기 또는 진행된 (전이를 포함) 방광, 난소 또는 흑색종이다. 다른 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 본 발명의 치료를 잘 받아들이는 암성 병태는 PVRIG를 발현시키거나 또는 발현시키지 않는 암을 포함하고, 비전이성 또는 비침습적뿐만 아니라 침습적 또는 전이성 암을 추가로 포함하되, 면역, 기질 또는 질환 세포에 의한 PVRIG 발현은 항종양 및 항-침습적 면역 반응을 억제한다. 본 발명의 방법은 혈관성 종양의 치료에 특히 적합하다.

[0217] 실시예에 나타내는 바와 같이, PVRIG는 다양한 유래의 다수의 상이한 종양에서 과발현되고/되거나 종양 림프구 침윤(CD3, CD4, CD8 및 PD-1 발현에 대한 상관관계에 의해 입증되는 바와 같음)과 상관관계가 있고, 따라서, 전립선 암, 간암(HCC), 결장직장암, 난소암, 자궁내막암, 유방암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 두경부암, 갑상선암, 고환암, 요로상피세포암, 폐암, 흑색종, 비흑색종 피부암 (편평 및 기저세포 암종), 신경교종, 신세포암(RCC), 림프종(비호지킨 림프종(NHL) 및 호지킨 림프종(HD)), 급성 골수성 백혈병(AML)), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 미만성 거대 B 세포 림프종, 고환 생식 세포 종양, 중피종 및 식도암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 암을 치료하는 데 유용하다.

[0218] 본 명세서에서 "암 요법"은 암을 예방 또는 치료하거나 또는 암의 증상 중 하나 이상을 개선시키는 임의의 방법을 지칭한다. 전형적으로, 이러한 요법은 단독으로 또는 화학요법 또는 방사선요법 또는 다른 생물제제와 병용하여 그리고 이의 활성을, 즉, 개체에서 향상시키기 위해, 면역자극 항-PVRIG 항체(항원-결합 단편을 포함)의 투여를 포함할 수 있되, PVRIG의 발현은 항종양 반응 및 화학요법 또는 방사선요법의 효능 또는 생물학적 효능을 억제한다.

[0219] 2. 암에서의 병용 요법

[0220] 당업계에 공지된 바와 같이, 질환 상태에 특이적인 면역요법 표적 및 추가적인 치료제를 표적화하는 치료적 항체를 포함하는 병용 요법은 큰 가능성을 나타낸다. 예를 들어, 면역요법의 영역에서, 화학치료제(소분자 약물 또는 항-종양 항체 중 하나)를 면역항암제 항체 유사 항-PD-1과 함께 이용하는 다수의 유망한 병용 요법이 있으며, 그렇게 해서, 본 명세서에 약술된 항-PVRIG 항체는 동일한 방법으로 치환될 수 있다. 항암 활성을 나타내는 임의의 화학치료제는 본 발명에 따라 사용될 수 있고; 다양한 비제한적 예는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0221] 병용 요법의 극적인 증가된 효능에 대한 근본적인 과학적 이유는 단일요법으로서 면역 검사점 차단이 경로가 차단될 때 '촉발될' 사전 존재하는 강한 항-종양 면역 반응이 있을 때에만 종양 퇴행을 유도한다는 것을 주장한다. 그러나, 대부분의 환자 및 종양 유형에서, 내인성 항-종양 면역 반응은 약하고, 따라서 항-종양 면역의 유도는 도 1에 나타낸 바와 같이 면역 검사점 차단이 효과적이 될 것을 요구한다. 본 발명의 적어도 일부의 실시형태에 따르면, PVRIG-특이적 항체, 항체 단편, 컨쥬게이트 및 이를 포함하는 조성물은 병용 요법의 암 면역요법에서 모든 유형의 암 치료를 위해 사용된다.

[0222] 용어 "병용하여" 및 "공동 투여"는 정확히 동시에 상기 예방적 또는 치료적 제제의 투여이지만, 이것으로 제한되지 않는다. 대신에, 항-PVRIG 항체 및 기태 제제 또는 제제들은, 그들이 본 발명의 항-PVRIG 항체 또는 다른 제제 또는 제제들 중 하나만에 의한 치료에 비해 증가된 이점을 제공하기 위해 함께 작용할 수 있도록 순차적으로 그리고 시간 간격 내에 투여된다는 것을 의미한다. 항-PVRIG 항체 및 기타 제제 또는 또는 제제들은 상가적으로 작용하는 것이 바람직하며, 특히 그들이 상승적으로 작용하는 것이 바람직하다. 이러한 분자는 의도된 목적을 위해 유효한 양으로 병용하여 적합하게 제공된다. 숙련된 의사는 경험적으로, 또는 약동학 및 제제의 작용 방식, 적절한 용량 또는 각각의 치료제의 용량뿐만 아니라 적절한 시간 및 투여 방법을 고려함으로써 결정될 수

있다.

[0223] 따라서, 본 발명의 항체는 하나 이상의 다른 치료적 요법 또는 제제와 동시에 투여될 수 있다. 추가적인 치료적 요법 또는 제제는 항-PVRIG 항체의 효능 또는 안전성을 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 추가적인 치료적 요법 또는 제제는 PVRIG 항체의 작용을 변경하기보다는 동일한 질환 또는 공존질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 PVRIG 항체는 화학요법, 방사선 요법, 또는 화학요법과 방사선 요법 둘 다와 함께 환자에게 투여될 수 있다.

[0224] 본 발명의 PVRIG 항체는 세포독성제, 화학치료제, 사이토카인, 성장 저해제, 항-호르몬제, 키나제 저해제, 항-혈관생성제, 심장보호제, 면역자극제, 면역억제제, 혈액학적 세포의 증식을 촉진시키는 제제, 혈관생성 저해제, 단백질 타이로신 키나제(PTK) 저해제, 또는 다른 치료제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 1종 이상의 다른 예방제 또는 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0225] 적어도 일부 실시형태에 따르면, 항 PVRIG 면역 분자는 임의의 당업계에 공지된 표준 암 치료와 병용하여 사용될 수 있었다(예를 들어, http://www.cancer.gov/cancertopics에서 찾을 수 있음).

[0226] 예를 들어, 병용 요법은 단독으로 환자에 대해 독성 또는 부분독성인 수준으로만 유효한, 적어도 1종의 다른 치료제 또는 면역조절제, 다른 화합물 또는 면역요법, 또는 종양 백신, 입양 T 세포 요법, Treg 고갈, 항체(예를 들어 베바시주맙, 에르비툭스(Erbitux)), 펩타이드, 펩티바디, 소분자, 화학치료제, 예컨대 세포독성 및 세포정지제(예를 들어 파클리탁셀, 시스플라틴, 비노렐빈, 도세탁셀, 겜시타빈, 테모졸로마이드, 이리노테칸, 5FU, 카보플라틴), 면역학적 변형제, 예컨대 인터페론 및 인터류킨, 면역자극 항체, 성장 호르몬 또는 다른 사이토카인, 엽산, 비타민, 무기염, 방향화효소 저해제, RNAi, 히스톤 탈아세틸화 효소 저해제, 프로테아좀 저해제, 독소루비신(아드리아마이신), 시스플라틴, 블레오마이신 황산염, 카무스틴, 클로람부실 및 사이클로포스파마이드 하이드록시유레아를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역자극 전략과 병용되는 항 PVRIG 항체를 포함할 수 있다. 시스플라틴은 4주마다 1회 100mg/용량으로서 정맥내로 투여되고, 아드리아마니신은 21일마다 1회로 60 내지 75mg/㎖ 용량으로서 정맥내로 투여된다.

[0227] 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따르면, 항-PVRIG 항체와 병용하여 사용될 수 있는 치료제는 항-종양 반응을 향상시키는 다른 잠재적인 제제, 예를 들어 다른 항-면역 검사점 항체 또는 내인성 항-종양 반응을 증가시키도록 주로 설계된 다른 강화제, 예컨대 방사선요법, 한냉요법, 종양 면역 반응을 강화하는 통상적인/고전적인 화학요법, 항-종양 면역 반응을 강화하는 표적화된 요법, 항-혈관형성 요법, 면역억제 세포를 표적화하는 치료제, 예컨대 Treg 및 MDSC, 면역자극 항체, 사이토카인 요법, 치료적 암 백신, 입양 세포 전달이다.

[0228] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 항암 활성을 갖는 것으로 나타난 비스포스포네이트, 특히 아미노-비스포스포네이트(ABP)와 병용하여 사용된다. ABP와 관련된 일부 활성은 선천성 및 적응 면역의 접점을 가로지르고, 강력한 항-종양 활성을 갖는 인간 γδT 세포에 대한 것이다.

[0229] 표적화된 요법은 또한 종양 세포의 면역성 사멸을 유도함으로써 또는 면역 효과기 메커니즘과 맞물림으로써 종양-특이적 면역 반응을 자극할 수 있다(Galluzzi et al, 2012, *Nature Reviews - Drug discovery*, Volume 11, 페이지 215-233).

[0230] 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따르면, 암 치료를 위한 항 PVRIG 면역 분자와의 조합을 위한 제제로서 사용되는 표적화된 요법은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0231] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 조절 면역억제세포, 예컨대 조절 T 세포(Treg) 및 골수성 유래 억제자 세포(MDSC)를 표적화하는 치료제와 병용하여 사용된다. 다수의 통상적으로 사용되는 화학치료제는 Treg의 비특이적 표적화를 발휘하며, Treg 또는 MDSC의 수 또는 면역억제 능력을 감소시킨다(Facciabene A. et al 2012 *Cancer Res*; 72(9) 2162-71; Byrne WL. et al 2011, *Cancer Res*. 71:691520; Gabrilovich DI. 및 Nagaraj S, *Nature Reviews* 2009 Volume 9, 페이지 162-174). 이와 관련하여, 일부 화학요법 약물에 의한 메트로놈 요법은 조절 세포의 조절을 통한 면역억제 효과보다는 면역자극을 초래한다. 따라서, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따르면, 암 면역요법에 대한 항-PVRIG 면역 분자는 사이클로포스파마이드, 겜시타빈, 미톡산트론, 플루다라빈, 플루다라빈, 도세탁셀, 파클리탁셀, 탈리도마이드 및 탈리도마이드 유도체로부터 선택되지만, 이들로 제한되지 않는 약물과 병용하여 사용된다.

[0232] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 1) Treg 세포 표면 수용체의 인식을 통해 Treg를 직접 표적화하는 항체의 고갈 또는 사멸, 예컨대 항-CD25 mAb 다클리주맙, 바실릭시맙 또는 2) 리간드-관련 독소, 예컨대 데니류킨 디프티톡스(Ontak) - 인간 IL-2 및 디프테리아 독소의 융합 단백질, 또는 LMB-2 - CD25에 대한 scFv와 슈도모나스

(Pseudomonas) 엑소톡신 사이의 융합 및 3) Treg 세포 표면 수용체를 표적화하는 항체, 예컨대 CTLA4, PD-1, OX40 및 GITR 또는 4) 다른 NK 수용체를 표적화하는 항체, 소분자 또는 융합 단백질, 예컨대 앞서 동정한 것을 포함하는, 신규한 Treg-특이적 표적화 제제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0233] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 TLR(톨 유사 수용체) 작용제; 아데노신 경로를 방해하는 제제, 예컨대 엑토뉴클레오티다제 저해제, 또는 A2A 아데노신 수용체의 저해제; TGF-β 저해제, 예컨대 프레솔리무맙, 레르델리무맙, 메텔리무맙, 트라베데르센, LY2157299, LY210976; 케모카인 수용체 저해제를 포함하는 종양 조직에 대한 Treg 동원의 차단, 예컨대 CCR4/CCL2/CCL22 경로를 포함하는, Treg 유도 및/또는 기능을 방해하는 것으로 기재되는 임의의 선택과 병용하여 사용된다.

[0234] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 사이토카인의 저해제 및 면역억제 활성을 발휘하는 효소, 예컨대 IDO(인돌아민-2,3-다이옥시게나제) 저해제; 면역억제 미세환경을 촉진시키는 항염증 사이토카인의 저해제, 예컨대 IL-10, IL-35, IL-4 및 IL-13; Treg를 감소시키고 DC의 분화를 선호하는 베바시주맙(등록상표)을 포함하는 면역억제 종양 미세환경을 저해하기 위해 이하에 기재하는 임의의 선택사항과 병용하여 사용된다.

[0235] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 비타민 D3, 또는 비타민 A 대사물질, 예컨대 레티노산, 전 트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid: ATRA); COX2 저해제, 포스포다이에스터라제 5 저해제 유사 실데나필, ROS 저해제, 예컨대 니트로아스피린에 의한 MDSC 억제 활성의 저해에 의해 억제 기능을 갖지 않는 성숙 골수 세포로의 분화를 촉진하는 것을 포함하는, 표적화 MDSC(골수-유래 억제 세포)에 대해 기재한 임의의 선택사항과 병용하여 사용될 수 있다.

[0236] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 면역자극 항체 또는 항-종양 면역 반응을 강화하는 다른 제제와 병용하여 사용된다(Pardoll *J Exp Med.* 2012; 209(2): 201-209). 면역자극 항체는 면역 기능을 직접적으로 조절함으로써, 즉, 다른 저해 표적을 차단하거나 또는 면역자극 단백질을 향상시킴으로써 항-종양 면역을 촉진시킨다. 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따르면, 암 면역요법을 위한 항--PVRIG 면역 분자는 항-CTLA4 mAb, 예컨대 이필리무맙, 트레멜리무맙; 항-PD-1, 예컨대 니볼루맙 BMS-936558/ MDX-1106/ONO-4538, AMP224, CT-011, MK-3475, 항-PDL-1 길항제, 예컨대 BMS-936559/ MDX-1105, MEDI4736, RG-7446/MPDL3280A; 항-LAG-3, 예컨대 IMP-321), 항-TIM-3, 항-BTLA, 항-B7-H4, 항-B7-H3, 항-VISTA; 항-CD40 mAb, 예컨대 CP-870,893, 루카투무맙, 다세투주맙을 포함하는 면역자극 단백질을 표적화하는 작용성 항체; 항-CD137 mAb, 예컨대 BMS-663513 우렐루맙, PF-05082566; 항-OX40 mAb, 예컨대 항-OX40; 항-GITR mAb, 예컨대 TRX518; 항-CD27 mAb, 예컨대 CDX-1127; 및 항-ICOS mAb를 포함하는, 추가적인 면역 검사점을 표적화하는 길항 항체와 병용하여 사용된다.

[0237] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 사이토카인과 병용하여 사용된다. 다수의 사이토카인은, 특히 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 및 IL-21, IL-23, IL-27, GM-CSF, IFNα(인터페론 α), IFNβ 및 IFNɣ를 포함하는, 암 면역요법에 대해 항-종양 면역 반응을 강력하게 하는 제제로서 전임상 또는 임상 연구 중에 있다. 그러나, 치료적 효능은 종종 중증의 부작용 및 불량한 약동학적 특성에 의해 방해된다. 따라서, 사이토카인의 전신 투여에 추가로, 항체-사이토카인 융합 분자(면역사이토카인), 폴리에틸렌 글리콜에 대한 화학적 컨쥬게이션(페길화(PEGylation)), 자가 전체 종양 세포에서 사이토카인의 이식유전자 발현, DNA 백신 내로 사이토카인 유전자의 혼입, 사이토카인 유전자 등을 전달하기 위한 재조합 바이러스 벡터를 포함하는 다양한 전략이 그들의 약동학뿐만 아니라 그들의 효능 및/또는 독성을 개선시키기 위해 종양 부위에 대한 치료적 사이토카인의 전달 및 그들의 국소화를 위해 사용될 수 있다. 면역사이토카인의 경우에, 종양-특이적 항체 또는 항체 단편에 대한 사이토카인의 융합은 표적화된 전달을 허용하고, 따라서 효능 및 약동학적을 개선시키고, 부작용을 감소시켰다.

[0238] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 암 백신과 병용하여 사용된다. 치료적 암 백신은 T 세포의 개선된 프라이밍 및 개선된 항원 제시를 허용하고, 항-종양 면역 반응을 강력하게 하기 위한 치료제로서 사용될 수 있다(Mellman I. et al., 2011, *Nature,* 480:22-29; Schlom J, 2012, *J Natl Cancer Inst*;104:599-613).

[0239] 몇몇 유형의 치료적 암 백신은 전임상 및 임상 개발 주에 있다. 이들은, 예를 들어 이하를 포함한다:

[0240] 1) 전체 종양 세포 백신, 여기서 수술 동안 제거된 암 세포는 그들의 면역원성을 향상시키도록 처리되고, 종양 세포에서 항원에 대해 면역 반응을 유도하기 위해 환자 내로 주사된다. 종양 세포 백신은 자가, 즉, 환자 자신의 종양 또는 전형적으로 주어진 종양 유형 중 2 또는 3 가지의 확립되고 특성규명된 인간 종양 세포주, 예컨대 GVAX 백신 플랫폼일 수 있다.

[0241] 2) 종양 항원 백신, 여기서 종양 백신(또는 소수의 종양 항원의 조합), 보통 단백질 또는 펩타이드는 (가능하게는 애주번트와 함께 및/또는 면역조절제 또는 GM-CSF와 같은 수지상 세포의 유인에 의해) 면역계를 향상시키기

위해 투여된다. 종양 항원은 특정 유형의 종양에 대해 특이적일 수 있지만, 그들은 특정 환자에 대해 이루어지지 않는다.

[0242] 3) 벡터-기반 종양 항원 백신 및 DNA 백신은 항-종양 면역 반응을 자극하기 위해 항원의 꾸준한 공급을 제공하는 방법으로서 사용될 수 있다. 종양 항원을 암호화하는 벡터는 환자에게 주사되어(가능하게는 전염증 또는 다른 유인물질, 예컨대 GM-CSF를 이용), 특이적 항원을 만들도록 생체내에서 세포에 의해 취해지고, 이어서, 목적으로 하는 면역 반응을 유발한다. 벡터는 면역 반응을 증가시키기 위해 한번에 하나 초과의 종양 항원을 전달하는 데 사용될 수 있다. 추가로, 재조합 바이러스, 박테리아 또는 효모 벡터는 그들 자신의 면역 반응을 촉발하여야 하고, 또한 전반적인 면역 반응을 향상시킬 수 있다.

[0243] 4) 암 세포를 우선적으로 감염시키는 복제-조건적 단순포진 바이러스의 종양내 주사를 수반하는 종양세포 붕괴성(Oncolytic) 바이러스 백신, 예컨대 OncoVex/T-VEC. 또한 GM-CSF를 발현시키도록 조작된 바이러스는 용해를 야기하도록 암 세포 내부에서 복제되고, 새로운 바이러스 및 다수의 종양 항원을 방출하며, 과정 중에 GM-CSF를 분비할 수 있다. 따라서, 이러한 종양세포 붕괴성 바이러스 백신은 항-종양 면역 반응을 자극하기 위해 종양 미세환경에서 DC 기능을 향상시킨다.

[0244] 5) 수지상 세포 백신(Palucka and Banchereau, 2102, *Nat. Rev. Cancer*, 12(4):265-277): 수지상 세포(DC)는 종양 세포의 식균 작용을 하고, 종양 특이적 T 세포에 대한 종양 항원을 제시한다. 이 접근에서, DC는 암 환자로부터 단리되고, 종양 특이적 T 세포를 제시하도록 프라이밍된다. 이를 위하여, 몇몇 방법이 사용될 수 있다: DC는 종양 세포 또는 용해물과 함께 부하되고; DC는 종양 항원의 융합 단백질 또는 펩타이드와 함께 부하되며; DC-표적화 mAb에 종양 항원을 결합시킨다. DC는 자극 인자(예컨대, GM-CSF)의 존재 하에 처리되고, 생체 밖에서 활성화 및 성숙되며, 이어서, 암 세포에 대한 면역 반응을 유발하기 위해 환자에게 다시 재주입된다. 수지상 세포는 또한 자극 사이토카인(예컨대 GM-CSF)을 분비하도록 조작된 방사선 조사된 전체 종양 세포에 의한 환자의 생체내 주사에 의해 프라이밍될 수 있다. 단핵구에 의해 유사한 접근이 수행될 수 있다. 진행된 전립선 암의 치료용으로 승인된 치료적 암 백신인 시푸류셀(Sipuleucel)-T(프로벤지(Provenge))는 수지상 세포 백신의 예이다.

[0245] 일부 실시형태에서, 항-PVRIG 항체는 자가 천연 유래 종양 특이적 T 세포의 생체밖 동정 및 확장을 수반하고, 이어서 암 환자에게 다시 입양 전달되는 입양 T 세포 요법 또는 입양 세포 전달(adoptive cell transfer: ACT)과 병용하여 사용된다(Restifo et al, 2013, *Cancer Immunol. Immunother.*62(4):727-36 (2013) Epub Dec 4 2012). 생체밖 확장 후에 환자 내로 다시 주입되는 세포는 종양으로 수송되고, 그의 파괴를 매개할 수 있다. 이런 입양 전달 전에, 숙주는 방사선 조사 및/또는 화학요법에 의해 면역고갈될 수 있다. 림프 고갈, 입양 세포 전달 및 T 세포 성장 인자(예컨대 IL-2)의 조합은 종양 환자에서 장기간의 종양 박멸을 야기할 수 있다. 더 신규한 접근은 종양 관련 항원에 대한 특이성을 부여하기 위해 정상 말초혈액 T 세포의 생체밖 유전자 변형을 수반한다. 예를 들어, 특히 양호한 항-종양 반응에 의한 T 세포의 TCR의 클론은 바이러스 발현 벡터 내로 삽입될 수 있고, 치료될 환자로부터의 자가 T 세포를 감염시키기 위해 사용될 수 있다. 다른 선택사항은 T-바디로서도 알려진 본질적으로 키메라 면역글로불린-TCR 분자인 키메라 항원 수용체(CAR)의 용도이다. CAR은 항체-유사 특이성을 가지며, 표적 세포(세포외 표적-결합 모듈)의 표면 상에서 MHC-비제한 구조를 인식하고, T 세포를 활성화할 수 있는 TCR 세포내 도메인 상에 접합된다(문헌[Restifo et al *Cancer Immunol. Immunother.*62(4):727-36 (2013) Epub Dec 4 2012; 및 Shi et al, *Nature* 493:111-115 2013].

[0246] PVRIG 항체 및 1종 이상의 다른 치료제는 적절하게 또는 동시에 투여될 수 있다. 조성물은 제제에 (면역복합체로서) 연결될 수 있거나 또는 제제와 별개로 투여될 수 있다. 후자(별개의 투여)의 경우에, 조성물은 제제 전에, 후에 또는 동시에 투여될 수 있거나 또는 다른 공지된 요법, 예를 들어 항암 요법, 예를 들어 방사선과 공동 투여될 수 있다.

[0247] 화학치료제와 함께 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 인간화된 항-PVRIG 면역 분자의 공동 투여는 상이한 메커니즘을 통해 작용하고, 인간 종양 세포에 대한 세포독성 효과를 수득하는 2종의 항암제를 제공한다. 이러한 공동 투여는 약물에 대한 내성 발생 또는 종양 세포의 항원성의 변화에 기인하여 문제를 해결할 수 있는데, 이는 그들을 항체와의 비반응성으로 제공한다. 다른 실시형태에서, 대상체는, 예를 들어, 대상체를 사이토카인으로 처리함으로써, 예를 들어, Fcy 또는 Fcy 수용체의 발현 또는 활성을 조절하는, 예를 들어 향상 또는 저해하는 제제로 추가적으로 처리될 수 있다.

[0248] 표적-특이적 효과기 세포, 예를 들어, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 조성물에 연결된 효과기 세포(예를 들어, 인간 항체, 다중특이성 및 이중특이성 분자)는 또한 치료제로서 사용될 수 있다. 표적화를 위한 효과기 세포는 인간 백혈구, 예컨대 대식세포, 호중구, 또는 단핵구일 수 있다. 다른 세포는 호산구, 자연 살해 세

포 및 기타 IgG- 또는 IgA-수용체 보유 세포를 포함한다. 원한다면, 효과기 세포는 치료될 대상체로부터 얻을 수 있다. 표적-특이적 효과기 세포는 생리적으로 허용 가능한 용액 중의 세포의 현탁액으로서 투여될 수 있다. 투여되는 세포의 수는 10^{-8} 내지 10^{-9} 규모일 수 있지만, 치료적 목적에 따라 다를 것이다. 일반적으로, 양은 표적 세포, 예를 들어, 종양 세포 발현 PVRIG 단백질에서 국소화를 얻고, 예를 들어, 식균 작용에 의해, 예를 들어 세포 사멸을 달성하는 데 충분할 것이다. 투여 경로는 또한 다를 수 있다.

[0249] 표적-특이적 효과기 세포에 의한 요법은 표적화된 세포의 제거를 위한 다른 기법과 함께 수행될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 조성물(예를 들어, 인간 항체, 다중 특이성 및 이중특이성 분자)을 이용하는 항-종양 요법 및/또는 이들 조성물을 갖춘 효과기 세포는 화학요법과 함께 사용될 수 있다. 추가적으로, 병용 면역요법은 종양 세포 거부에 대해 두 별개의 세포독성 효과기 집단을 보내는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-Fc- RI 또는 항-CD3에 연결된 항-PVRIG 면역 분자는 IgG- 또는 IgA-수용체 특이적 결합제와 함께 사용될 수 있다.

[0250] 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 이중특이성 및 다중특이성 분자는 효과기 세포 상에서 FcR 또는 FcR 수준을 조절하기 위해, 예컨대 세포 표면 상에서 수용체의 캡핑 및 제거에 의해 사용될 수 있다. 항-Fc 수용체의 혼합물은 또한 이 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0251] 상보체 결합 부위, 예컨대 상보체에 결합하는 IgG1, -2, 또는 -3 또는 IgM의 일부를 갖는 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 치료적 조성물(예를 들어, 인간 항체, 대안의 스캐폴드 다중특이성 및 이중특이성 분자 및 면역컨쥬게이트)은 또한 상보체의 존재 하에 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 결합제 및 적절한 효과기 세포와 함께 표적 세포를 포함하는 세포 집단의 생체밖 치료는 상보체 또는 상보체를 함유하는 혈청의 첨가에 의해 보충될 수 있다. 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 결합제로 코팅된 표적 세포의 식균 작용은 상보체 단백질의 결합에 의해 개선될 수 있다. 다른 실시형태에서 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 조성물(예를 들어, 인간 항체, 다중 특이성 및 이중 특이성 분자)로 코팅된 표적 세포는 상보체에 의해 용해될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 조성물은 상보체를 활성화시키지 않는다.

[0252] 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 치료적 조성물(예를 들어, 인간 항체, 대안의 스캐폴드 다중 특이성 및 이중 특이성 분자 및 면역컨쥬게이트)은 또한 상보체와 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따르면, 인간 항체, 다중특이성 또는 이중특이성 분자 및 혈청 또는 상보체를 포함하는 조성물이 있다. 이들 조성물은 상보체가 인간 항체, 다중특이성 또는 이중특이성 분자에 대해 근접하게 위치되는 것이 유리하다. 대안적으로, 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 인간 항체, 다중특이성 또는 이중특이성 및 상보체 또는 혈청은 별개로 투여될 수 있다.

[0253] 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 항-PVRIG 면역 분자는 중화 항체로서 사용될 수 있다. 중화 항체(Nab)는 특이적 항원을 결합 및 중화 또는 저해함으로써, 그의 생물학적 효과를 저해할 수 있는 항체이다. NAb는 그의 활성에 필요한 중요한 표면 분자를 차단함으로써 또는 표적 세포 상에서 그의 수용체에 대한 제제의 결합을 방해함으로써 제제의 생물학적 작용을 부분적으로 또는 완전히 없앨 것이다.

[0254] 본 발명의 추가적인 양상에 따르면, 치료제는 예컨대 암 세포와 관련된 T 세포 활성의 병리학적 저해를 방지하기 위해 사용될 수 있다.

[0255] 따라서, 본 발명의 추가적인 양상에 따르면, 본 명세서에 인용된 바와 같은 그리고/또는 유효량의 임의의 1종의 치료제 및/또는 임의의 치료제를 포함하고 추가로 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 면역 자극의 촉진이 필요한 대상체에게 투여함으로써 면역 자극을 촉진시키기 위한 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0256] 적어도 일부 실시형태에 따르면, 면역 세포, 바람직하게는 T 세포는 면역 반응을 조절하기 위해 치료제와 생체내에서 또는 생체밖에서 접촉될 수 있다. 치료제와 접촉된 T 세포는 α/β 및 γ/δ T 세포 수용체를 포함하는 T 세포 수용체를 발현시키는 임의의 세포일 수 있다. T-세포는 또한 CD4 및 CDS를 발현시키는 T-세포 서브세트를 포함하는 CD3을 발현시키는 모든 세포를 포함한다. T-세포는 나이브 및 기억 세포와 효과기 세포, 예컨대 CD8+ 세포독성 T 림프구(CTL)를 모두 포함한다. T-세포는 또한 Th1, Tc1, Th2, Tc2, Th3, Th9, Th17, Th22, Treg, 여포성 헬퍼 세포(T_{FH}) 및 Tr1 세포와 같은 세포를 포함한다. T-세포는 또한 NKT-세포 iNKT, α/β NKT 및 γ/δ NKT 세포, 및 유사한 독특한 부류의 T-세포 계통을 포함한다.

[0257] PVRIG 차단 항체는 또한 Fcα 또는 Fcγ 수용체-발현 효과기 세포를 종양 세포에 대해 표적화하는 이중특이성 항체와 조합하여 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,922,845호 및 제5,837,243호 참조). 이중특이성 항체는 두 별개의 항원을 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 항-Fc 수용체/항-종양 항원(예를 들어, Her-2/neu) 이중특이성 항체는 종양 부위에 대해 대식세포를 표적화하기 위해 사용되었다. 이 표적화는 종양 특이적 반응을 더 효과적으로 활성화시킬 수 있다. 이들 반응의 T 세포 아암은 PVRIG 차단의 사용에 의해 증가된다. 대안적으로, 항원은 종양 항원 및 수지상 세포 특정 세포 표면 마커에 결합하는 이중특이성 항체의 사용에 의해 DC에 직접 전달될 수 있다.

[0258] 종양은 매우 다양한 메커니즘에 의해 숙주 면역 감시를 피한다. 다수의 이들 메커니즘은 종양에 의해 발현되고 면역억제성인 단백질의 비활성화에 의해 극복될 수 있다. 이들은 특히 TGF-β(Kehrl, J. et al. (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10(Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13: 198-200), 및 Fas 리간드(Hahne, M. et al. (1996) *Science* 274: 1363-1365)를 포함한다. 각각의 이들 독립체에 대한 항체는 면역억제제의 효과에 대응하고 숙주에 의한 종양 면역 반응을 선호하도록 항-PVRIG와 조합하여 사용될 수 있다.

[0259] 숙주 면역 반응을 활성화시키기 위해 사용될 수 있는 다른 항체는 항-PVRIG와 조합하여 사용될 수 있다. 이들은 DC 기능 및 항원 제시를 활성화하는 수지상 세포의 표면 상에 분자를 포함한다. 항-CD40 항체는 T 세포 헬퍼 활성을 효과적으로 대체할 수 있고(Ridge, J. et al. (1998) *Nature* 393: 474-478) PVRIG 항체와 함께 사용될 수 있다(Ito, N. et al. (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40). T 세포 공동자극분자, 예컨대 OX-40 (Weinberg, A. et al. (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-1BB(Melero, I. et al. (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997), 및 ICOS(Hutloff, A. et al. (1999) *Nature* 397: 262-266)에 대한 활성화 항체뿐만 아니라 음성 공동자극분자, 예컨대 CTLA-4(예를 들어, 미국 특허 제5,811,097, 임플리무맙) 또는 BTLA(Watanabe, N. et al. (2003) *Nat Immunol* 4:670-9), B7-H4(Sica, G L et al. (2003) Immunity 18:849-61) PD-1의 활성을 차단하는 항체는 또한 증가된 T 세포 활성화 수준을 제공할 수 있다. 골수 이식은 현재 다양한 조혈 유래 종양을 치료하기 위해 사용 중에 있다. 이식편대 숙주질환은 이 치료의 결과이지만, 치료적 이점은 이식편 대 종양 반응으로부터 얻을 수 있다. PVRIG 차단은 공여자 접합 종양 특이적 T 세포의 유효성을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0260] 종양에 대한 항원-특이적 T 세포를 위해 항원 특이적 T 세포의 생체밖 활성화 및 확장 및 수용자에게 이들 세포의 입양 전달을 수반하는 몇몇 실험 처리 프로토콜이 있다(Greenberg, R. & Riddell, S. (1999) *Science* 285: 546-51). 이들 방법은 또한 감염성 제제, 예컨대 CMV에 대한 T 세포 반응을 활성화시키기 위해 사용될 수 있다. 항-PVRIG 면역 분자의 존재 하에 생체밖 활성화는 양자 전달된 T 세포의 빈도 및 활성을 증가시키는 것으로 예상될 수 있다.

[0261] 선택적으로, PVRIG에 대한 항체는 면역원성 제제, 예컨대 암성 세포, 정제된 종양 항원(재조합 단백질, 펩타이드 및 탄수화물 분자를 포함), 세포, 및 면역 자극 사이토카인을 암호화하는 유전자로 형질감염된 세포와 조합될 수 있다(He et al (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). 사용될 수 있는 종양 백신의 비제한적 예는 결장암의 치료를 위한 MUC1의 펩타이드, 난소암의 치료를 위한 MUC-1/CEA/TRICOM의 펩타이드 또는 사이토카인 GM-CSF를 발현시키기 위해 형질감염된 종양 세포(이하에 추가로 논의됨)를 포함한다.

[0262] 인간에서, 일부 종양은 RCC와 같이 면역우너성인 것으로 나타났다. PVRIG 차단에 의해 T 세포 활성화의 역치를 상승시킴으로써, 본 발명자들은 숙주에서 종양 반응을 활성화시키는 것을 예상할 수 있다는 것이 기대된다.

[0263] PVRIG 차단은 백신접종 프로토콜과 조합될 때 가장 효과적으로 될 가능성이 있다. 종양에 대한 백신접종을 위한 다수의 실험 전략이 고안되었다(문헌[Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, *ASCO Educational Book Spring:* 60-62; Logothetis, C., 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 300-302; Khayat, D. 2000, *ASCO Educational Book Spring*: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738] 참조; 또한 문헌[Restifo, N. and Sznol, M., *Cancer Vaccines*, Ch. 61, pp. 3023-3043, DeVita, V. et al. (eds.), 1997, *Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition*] 참조). 이들 전략 중 하나에서, 자가 또는 동종이계 종양 세포를 이용하여 백신이 제조된다. 이들 세포의 백신은 종양 세포가 GM-CSF를 발현시키기 위해 형질도입될 때 더 효과적인 것으로 나타났다. GM-CSF는 종양 백신접종을 위한 항원 제시의 강력한 활성제가 되는 것으로 나타났다(Dranoff et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 90: 3539-43).

[0264] 다양한 종양에서 유전자 발현 및 대규모 유전자 발현 패턴의 연구는 소위 종양 특이적 항원의 정의를 야기하였다(Rosenberg, S A (1999) *Immunity* 10: 281-7). 다수의 경우에, 이들 종양 특이적 항원은 종양 내에서 그리고 종양이 생기는 세포 내에서 발현된 분화 항원, 예를 들어 멜라닌 세포 항원 gp100, MAGE 항원 및 Trp-2이다. 더

중요하게는, 다수의 이들 항원은 숙주 내에서 발견된 종양 특이적 T 세포의 표적인 것으로 나타날 수 있다. PVRIG 차단은 재조합 단백질 및/또는 펩타이드에 대한 면역 반응을 생성하기 위해 종양 내에서 발현된 이들의 수집과 함께 사용될 수 있다. 이들 단백질은 자가-항원으로서 면역계에 의해 정상적으로 여겨지고, 따라서 그들에 대해 용인된다. 종양 항원은 또한 염색체의 텔로미어의 합성에 필요하고, 인간암의 85% 초과에서 그리고 단지 제한된 수의 체세포 조직에서 발현된 단백질을 포함할 수 있다(Kim, N et al. (1994) *Science* 266: 2011-2013). (이들 체세포 조직은 다양한 수단에 의해 면역 공격으로부터 보호될 수 있다). 종양 항원은 또한 단백질 서열을 변경시키고 두 관련없는 서열 사이에 융합 단백질(즉, 필라델피아 염색체에서 bcr-ab1)을 생성하는 체세포 돌연변이 또는 B 세포 종양으로부터의 유전자형 때문에 암 세포에서 발현된 "신생-항원"일 수 있다.

[0265] 다른 종양 백신은 인간암에 연루된 바이러스, 예컨대 인간 유두종 바이러스(HPV), 간염 바이러스(HBV 및 HCV) 및 카포씨 포진 육종 바이러스(KHSV)로부터의 단백질을 포함할 수 있다. PVRIG 차단과 함께 사용될 수 있는 종양 특이적 항원의 다른 형태는 종양 조직 그 자체로부터 단리된 정제된 열충격 단백질(HSP)이다. 이들 열충격 단백질은 종양 세포로부터의 단백질 단편을 함유하고, 이들 HSP는 종양 면역을 유발하기 위해 항원 제시 세포에 대한 전달에서 고도로 효율적이다(Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278:117-120).

[0266] 수지상 세포(DC)는 항원-특이적 반응을 프라이밍하기 위해 사용될 수 있는 강한 항원 제시 세포이다. DC는 생체 밖에서 생성되고, 다양한 단백질 및 펩타이드 항원뿐만 아니라 종양 세포 추출물과 함께 부하될 수 있다(Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). DC는 또한 이들 종양 항원도 발현시키기 위한 유전자 수단에 의해 형질도입될 수 있다. DC는 또한 면역화의 목적을 위해 종양 세포에 직접적으로 융합되었다(Kugler, A. et al. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). 백신접종 방법으로서, DC 면역화는 더 강한 항-종양 반응을 활성화하기 위해 PVRIG 차단과 효과적으로 조합될 수 있다.

[0267] 암 백신접종에 대한 애주번트로서 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 치료제의 사용:

[0268] 종양-관련 항원(TAA)에 대한 면역화는 암 치료 및 예방을 위한 유망한 접근이지만, 이는 몇몇 도전 및 제한, 예컨대 종양 세포에 의해 발현된 자가 항원과 관련된 내성 메커니즘에 직면한다. 공동자극 분자, 예컨대 B7.1(CD80) 및 B7.2(CD86)은 동물 모델에서 유저자 기반 및 세포 기반 백신의 효능을 개선시켰고, 임상 시험에서 애주번트로서 연구 중에 있다. 이 애주번트 활성은 공동 자극 신호를 향상시킴으로써 또는 종양 세포에 의해 발현된 음성 공동자극제에 의해 절달된 저해 신호를 차단함으로써 달성될 수 있다(Neighbors et al., 2008 *J Immunother.*;31(7):644-55).

[0269] 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따르면, PVRIG 단백질 중 임의의 하나에 대해 특이적인 다클론성 또는 단클론성 항체 및/또는 항원-결합 단편 및/또는 이를 함유하는 컨쥬게이트, 및/또는 대안의 스캐폴트 중 임의의 하나는 암 백신접종을 위한 애주번트로서 사용될 수 있다. 적어도 일부 실시형태에 따르면, 본 발명은 환자에게 PVRIG 단백질 중 임의의 하나에 대해 특이적인 다클론성 또는 단클론성 항체 및/또는 항원-결합 단편 및/또는 이를 함유하는 컨쥬게이트, 및/또는 대안의 스캐폴트 중 임의의 하나의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, TAA에 대해 면역화를 개선시키는 방법을 제공한다.

[0270] 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기 (a) 내지 (l)이 필요한 대상체에서 다음 중 하나 이상을 수행하기 위한 PVRIG 항체의 용도를 제공한다: (a) 전-염증 사이토카인의 상향조절; (b) T-세포 증식 및/또는 확장의 증가; (c) T-세포에 의한 인터페론-γ 또는 TNF-α 생성의 증가; (d) IL-2 분비의 증가; (e) 항체 반응의 자극; (f) 암 세포 성장의 저해; (g) 항원 특이적 T 세포 면역의 촉진; (h) $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포 활성화의 촉진; (i) T-세포 억제의 완화; (j) NK 세포 활성의 촉진; (k) 암 세포의 세포자멸사 또는 용해의 촉진; 및/또는 (l) 암 세포에 대한 세포독성 또는 세포증식억제 효과.

[0271] 다른 실시형태에서, 본 발명은 PVRIG의 적어도 하나의 면역 저해 효과를 길항하기 위한 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 면역자극 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 컨쥬게이트의 (선택적으로 약제학적 조성물 중의) 용도를 제공한다.

[0272] 이러한 항체, 이의 항원-결합 단편 또는 컨쥬게이트는 선택적으로 및 바람직하게는 다음의 효과 중 적어도 하나를 매개한다:

[0273] (i) 면역 반응의 증가, (ii) αβ 및/또는 γδ T 세포 활성화의 증가, (iii) 세포독성 T 세포 활성의 증가, (iv) NK 및/또는 NKT 세포 활성의 증가, (v) αβ 및/또는 γδ T-세포 억제의 완화, (vi) 전-염증 사이토카인 분비의 증가, (vii) IL-2 분비의 증가; (viii) 인터페론-γ 생성의 증가, (ix) Th1 반응의 증가, (x) Th2 반응

의 감소, (xi) 세포수 및/또는 적어도 하나의 조절 T 세포(Treg) 활성의 감소 또는 제거.

[0274] 3. 치료 평가

[0275] 일반적으로, 항-PVRIG 본 발명의 항체는 암이 있는 환자에게 투여되고, 효능은 본 명세서에 기재된 바와 같은 다수의 방법으로 평가된다. 따라서, 효능의 표준 분석, 예컨대 암 부하, 종양 크기, 전이의 존재 또는 정도의 평가 등이 실행될 수 있지만, 면역 상태 평가에 기반하여 마찬가지로 면역항암 치료가 평가될 수 있다. 이는 시험관내와 생체내 분석을 둘 다 포함하는 다수의 방법으로 행해질 수 있다. 예를 들어, "오래된 방식의" 측정, 예컨대 종양 부하, 크기, 침습성, LN 연루, 전이 등과 함께 면역 상태(예를 들어, ipi 처리 후 ICOS+ CD4+ T 세포의 존재) 변화의 평가를 행할 수 있다. 따라서, 다음 중 임의 또는 모두가 평가될 수 있다: $CD4^+$ T 세포 활성화 또는 증식, $CD8^+$ T (CTL) 세포 활성화 또는 증식, $CD8^+$ T 세포-매개 세포독성 활성 및/또는 CTL 매개 세포 고갈, NK 세포 활성 및 NK 매개 세포 고갈에 대한 PVRIG의 저해 효과, Treg 세포 분화 및 증식의 강화 효과 및 Treg- 또는 골수성 유래 억제 세포(MDSC)-매개 면역억제 또는 면역관용, 및/또는 면역 세포에 의한 전염증 사이토카인 생성, 예를 들어, T 또는 다른 면역 세포에 의한 IL-2, IFN-γ 또는 TNF-α 생성에 대한 PVRIG의 효과.

[0276] 일부 실시형태에서, 치료 평가는, 예를 들어, CFSE 희석 방법, 면역 효과기 세포의 Ki67 세포내 염색 및 3H-티미딘 혼입 방법을 이용하여 면역 세포 증식을 평가함으로써 행해진다,

[0277] 일부 실시형태에서, 치료 평가는 CD107A의 표면 발현에 의해 측정된 CD25, CD69, CD137, ICOS, PD1, GITR, OX40 및 세포 탈과립화 중 하나 이상을 포함하는 유전자 발현의 증가 또는 활성화-관련 마커의 증가된 단백질 수준을 평가함으로써 행해진다.

[0278] 일반적으로, 유전자 발현 분석은 당업계에 공지된 바와 같이 행해진다. 예를 들어, 문헌[Goodkind et al., Computers and Chem. Eng. 29(3):589 (2005), Han et al., Bioinform. Biol. Insights 11/15/15 9(Suppl. 1):29-46, Campo et al., Nod. Pathol. 2013 Jan; 26 부록. 1:S97-S110]을 참조하며, 이의 유전자 발현 측정 기법은 본 명세서에 명확하게 참조로 포함된다.

[0279] 일반적으로, 단백질 발현 측정은 또한 당업계에 공지된 바와 유사하게 행해지며, 예를 들어, 문헌[Wang et al., Recent Advances in Capillary Electrophoresis-Based Proteomic Techniques for Biomarker Discovery, Methods. Mol. Biol. 2013:984:1-12; Taylor et al, BioMed Res. Volume 2014, Article ID 361590, 8 페이지, Becerk et al., Mutat. Res 2011 June 17:722(2): 171-182]를 참조하고, 이의 측정 기법은 본 명세서에 명확하게 참조로 포함된다.

[0280] 일부 실시형태에서, 효소 활성(프로테아제 활성을 포함), 세포막 투과성, 세포 부착, ATP 생성, 조효소 생성 및 뉴클레아제 흡수 활성과 같은 다양한 세포 매개변수를 추정하는 것을 통해 표적 세포 생존도 검출에 의해 측정된 세포독성 활성을 평가함으로써 치료 평가가 행해진다. 이들 분석의 구체적 예는 트립판 블루 또는 PI 염색, ^{51}Cr 또는 ^{35}S 방출 방법, LDH 활성, MTT 및/또는 WST 분석, 칼세인-AM 분석, 발광 기반 분석 및 기타를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0281] 일부 실시형태에서, 치료 평가는 사이토카인 생성에 의해 측정되는 T 세포 활성을 평가함으로써 행해지며, 잘 공지된 기법을 이용하여 IFNγ, TNFα, GM-CSF, IL2, IL6, IL4, IL5, IL10, IL13을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 사이토카인을 이용하여 배양물 상청액 중에서 세포내로 측정한다.

[0282] 따라서, 치료 평가는 다음 중 하나 이상을 평가하는 분석을 이용하여 행해질 수 있다: (i) 면역 반응의 증가, (ii) αβ 및/또는 γδ T 세포의 활성화 증가, (iii) 세포독성 T 세포 활성의 증가, (iv) NK 및/또는 NKT 세포 활성의 증가, (v) αβ 및/또는 γδ T-세포 억제의 완화, (vi) 전-염증 사이토카인 분비의 증가, (vii) IL-2 분비의 증가; (viii) 인터페론-생성의 증가, (ix) Th1 반응의 증가, (x) Th2 반응의 감소, (xi) 조절 T 세포(Treg) 중 적어도 하나의 세포 수 및/또는 활성의 감소 또는 제거.

[0283] 효능을 측정하기 위한 분석

[0284] 일부 실시형태에서, T 세포 활성화는 **실시예 23**에 기재하는 바와 같은 혼합 림프구 반응(Mixed Lymphocyte Reaction: MLR)을 이용하여 평가된다. 활성 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0285] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어, 상이한 인자의 인산화 또는 탈인산화에 의해 또는 다른 번역후 변형을 측정함으로써 측정된 바와 같은 면역 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극

활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0286] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어, 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 예를 들어, CD137, CD107a, PD1 등과 같은 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정된 바와 같은 αβ 및/또는 γδ T 세포 활성화의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성화 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0287] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어, 표적 세포, 예를 들어 암 세포를 직접 사멸시킴으로써 또는 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커 등, 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등의 발현 변화에 의해 측정된 바와 같은 세포독성 T 세포 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0288] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어, 표적 세포, 예를 들어 암 세포의 직접 사멸에 의해 또는 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD107a 등의 발현 변화에 의해, 측정된 바와 같은 NK 및/또는 NKT 세포 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0289] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등의 발현의 변화에 의해 측정하여 αβ 및/또는 γδ T-세포 억제의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0290] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 ELISA에 의해 또는 루미넥스(Luminex)에 의해 또는 멀티플렉스(Multiplex) 비드 기반 방법에 의해 또는 세포내 염색 및 FACS 분석에 의해 또는 알리스팟(Alispot) 등에 의해 측정하여 전-염증 사이토카인 분비의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0291] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 ELISA에 의해 또는 루미넥스에 의해 또는 멀티플렉스 비드 기반 방법에 의해 또는 세포내 염색 및 FACS 분석에 의해 또는 알리스팟 등에 의해 측정하여 IL-2 분비의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0292] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 ELISA에 의해 또는 루미넥스에 의해 또는 멀티플렉스 비드 기반 방법에 의해 또는 세포내 염색 및 FACS 분석에 의해 또는 알리스팟 등에 의해 측정하여 인터페론 생성의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0293] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정하여 Th1 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0294] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정하여 Th2 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0295] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 유세포분석에 의해 또는 IHC에 의해 측정하여 적어도 하나의 조절 T 세포(Treg)의 세포 수 및/또는 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 이하에 약술하는 증가에 대한 것과 동일하다.

[0296] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 유세포분석에 의해 또는 IHC에 의해 측정하여 M2 대식세포 수의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 이하에 약술하는 증가에 대한 것과 동일하다.

[0297] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커 발현의 변화에 의해 측정하여, M2 대식세포 종양형성전 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 이하에 약술하는 증가에 대한 것과 동일하다.

[0298] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 유세포 분석에 의해 또는 IHC에 의해 측정하여 N2 호중구 증가의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 이하에 약술하는 증가에 대한 것과 동일하다.

[0299] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커 발현의 변화에

의해 측정하여, N2 호중구 종양형성전 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 이하에 약술하는 증가에 대한 것과 동일하다.

[0300] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등의 발현 변화에 의해 측정하여 T 세포 활성화 저해의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0301] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어, 표적 세포, 예를 들어 암 세포의 직접 사멸에 의해 또는 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등의 발현 변화에 의해 측정하여 CTL 활성화 저해의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0302] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 활성화 마커 발현의 변화에 의해 측정하여 αβ 및/또는 γδ T 세포 고갈의 증가 또는 감소를 측정한다. 반응의 감소는 면역자극 활성을 나타낸다. 적절한 감소는 이하에 약술하는 증가에 대한 것과 동일하다.

[0303] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등의 발현 변화에 의해 측정하여 αβ 및/또는 γδ T 세포 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0304] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD45RA, CCR7 등의 발현 변화에 의해 측정하여 항원-특이적 기억 반응의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0305] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 세포독성 분석, 예컨대 MTT, Cr 방출, 칼신 AM에 의해 또는 유세포 기반 분석, 예를 들어 CFSE 희석 또는 요오드화프로피듐 염색 등에 의해 측정하여 세포자멸사 또는 암세포 용해의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0306] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 세포독성 분석, 예를 들어 MTT, Cr 방출, 칼신 AM에 의해 또는 유세포 기반 분석, 예를 들어 CFSE 희석 또는 요오드화프로피듐 염색 등에 의해 측정하여, 암 세포에 대한 세포독성 또는 세포증식 억제 효과 자극의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0307] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 세포독성 분석, 예컨대 MTT, Cr 방출, 칼신 AM에 의해 또는 유세포 기반 분석, 예를 들어 CFSE 희석 또는 요오드화프로피듐 염색 등에 의해 측정하여, 암 세포의 직접적 사멸의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0308] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커의 발현 변화에 의해 측정하여 Th17 활성의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0309] 일 실시형태에서, 신호전달 경로 분석은, 예를 들어 세포독성 분석, 예컨대 MTT, Cr 방출, 칼신 AM에 의해 또는 유세포 기반 분석, 예를 들어 CFSE 희석 또는 요오드화프로피듐 염색 등에 의해 측정하여, 상보체 의존적 세포독성 및/또는 항체 의존적 세포-매개 세포독성 유도의 증가 또는 감소를 측정한다. 활성의 증가는 면역자극 활성을 나타낸다. 활성의 적절한 증가는 이하에 약술한다.

[0310] 일 실시형태에서, T 세포 활성화는, 예를 들어 표적 세포, 예를 들어 암세포의 직접 사멸에 의해 또는 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD137, CD107a, PD1 등의 발현 변화에 의해 측정된다. T-세포에 대해, 증식의 증가, 활성화의 세포 표면 마커(예를 들어 CD25, CD69, CD137, PD1), 세포독성(표적 세포를 사멸시키는 능력) 및 사이토카인 생성(예를 들어 IL-2, IL-4, IL-6, IFNγ, TNF-a, IL-10, IL-17A)은 암 세포의 향상된 사멸과 일치되는 면역 조절을 나타낸다.

[0311] 일 실시형태에서, NK 세포 활성화는, 예를 들어 표적 세포, 예를 들어 암세포의 직접 사멸에 의해 또는 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커, 예를 들어 CD107a 등의 발현 변화에 의해 측정된다. NK 세포에 대해, 증식의 증가, 세포독성(표적 세포를 사멸시키고 CD107a, 그랜자임, 및 퍼포린 발현을 증가시키는 능력), 사이토카인 생성(예를 들어 IFNγ 및 TNF), 및 세포 표면 수용체 발현(예를 들어 CD25)은 암세포의 향상된 사멸과 일치된

면역 조절을 나타낸다.

[0312] 일 실시형태에서, γδ T 세포 활성화는, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 증식에 의해 또는 활성화 마커 발현의 변화에 의해 측정된다.

[0313] 일 실시형태에서, Th1 세포 활성화는, 예를 들어 사이토카인 분비에 의해 또는 활성화 마커 발현의 변화에 의해 측정된다.

[0314] 활성화 또는 반응의 적절한 증가(또는 상기 약술한 바와 같은 적절한 감소)는 기준 샘플에서 또는 대조군 샘플, 예를 들어 본 발명의 항-PVRIG 항체를 함유하지 않는 시험 샘플에서의 신호 이상으로 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 98 내지 99%의 증가이다. 유사하게는, 기준 또는 대조군 샘플에 비해 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5배의 증가는 효능을 나타낸다.

[0315] 4. 병원체 감염의 치료

[0316] 적어도 일부 실시형태에 따르면, 항-PVRIG 항체는 선택적으로, 암이 치료될 수 있는 것과 동일한 이유로 감염성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있으며: 만성 감염은 종종 바이러스-특이적 T-세포 반응의 기능적 손상 정도를 변화시킴으로써 특성규명되며, 이 결함은 지속적 병원체를 제거하기 위한 숙주의 불능에 대한 원칙적 이유이다. 기능적 효과기 T 세포는 감염의 초기 단계 동안 초기에 생성되지만, 그들은 외래 항원에 대한 지속적 노출의 결과로서 만성 감염의 과정 동안 점진적으로 기능을 상실하여 T 세포 고갈이 생기게 한다. 고갈된 T 세포는 고수준의 다중 공동-저해 수용체, 예컨대 CTLA-4, PD-1, 및 LAG3을 발현시킨다(Crawford et al., *Curr Opin Immunol*. 2009;21:179-186; Kaufmann et al., *J Immunol* 2009;182:5891-5897, Sharpe et al., *Nat Immunol* 2007;8:239-245). 고갈된 T 세포에 의한 PD-1 과발현은 HIV, HCV 및 HBV를 포함하는 만성 바이러스 감염으로 고통받는 환자에서 임상적으로 관찰되었다(Crawford et al., *Curr Opin Immunol* 2009;21:179-186; Kaufmann et al., *J Immunol* 2009;182:5891-5897, Sharpe et al., *Nat Immunol* 2007;8:239-245). 다른 바이러스, 박테리아 및 기생출을 포함하는 추가적인 병원체에서 이 경로 내로의 일부 연구가 있었다(Hofmeyer et al., *J Biomed Biotechnol*. Vol 2011, Art. ID 451694, Bhadra et al., *Proc Natl. Acad Sci*. 2011;108(22):9196-201). 예를 들어, PD-1 경로는 표준 맹장 결찰 및 천공 방법에 의해 유도된 패혈증 모델을 이용하여 박테리아 감염을 제어하는 데 연루되는 것으로 나타났다. 넉아웃 마우스에서 PD-1의 부재는 이 모델에서 패혈증-유도 사망으로부터 보호하였다(Huang et al., *PNAS* 2009: 106; 6303-6308).

[0317] T 세포 고갈은 공동-저해 경로, 예컨대 PD-1 또는 CTLA-4를 차단함으로써 반전될 수 있고(Rivas et al., *J Immunol*. 2009 ;183:4284-91; Golden-Mason et al., *J Virol*. 2009;83:9122-30; Hofmeyer et al., *J Biomed Biotechnol*. Vol 2011, Art. ID 451694), 따라서 항-바이러스 면역 기능의 재저장을 허용한다. 바이러스 감염을 치료하기 위한 공동 저해 차단의 치료적 가능성은 레서스 원숭이의 급성 및 만성 유인원 면역결핍 바이러스(SIV) 감염을 포함하는 몇몇 동물 모델에서(Valu et al., *Nature* 2009;458:206-210) 그리고 림프구성맥락수막염 바이러스(LCMV)와 같은 만성 바이러스 감염의 마우스 모델에서(Barber et al., *Nature*. 2006;439:682-7), 그리고 SJL/J 마우스에서의 뇌척수염 바이러스(TMEV) 모델에서(Duncan and Miller *PLoS One*. 2011;6:e18548) 효능이 있는 것으로 나타난 PD-1/PD-L1 경로를 차단함으로써 광대하게 연구되었다. 이들 모델에서, PD-1/PD-L1 차단은 항-바이러스 반응을 개선시켰고, 지속적 바이러스의 클리어런스를 촉진시켰다. 추가로, PD-1/PD-L1 차단은 혈장에서 특이적 항-바이러스 항체의 상승된 생성으로서 나타난 체액성 면역을 증가시켰는데, 이는 개선된 세포 반응과 조합하여 혈장 바이러스 부하의 감소 및 증가된 생존을 야기한다.

[0318] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "감염성 장애 및/또는 질환" 및/또는 "감염"은 상호 호환적으로 사용되고, 개개의 숙주 유기체에서 병원성 생물학적 제제의 존재 및/또는 성장에 의해 야기되는 임의의 장애, 질환 및/또는 병태를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "감염"은 임상적으로 분명한 질병(즉, 특징적 의학적 징후 및/또는 질환 증상)을 나타내고/내거나 그 중 다수 또는 모두에 대해 불현성(asymtomatic)인 상기와 같은 장애, 질환 및/또는 병태를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "감염"은 또한 감소된 증식 및 사이토카인 생성으로서 나타나는 손상된 기능성을 특징으로 하는 고갈 T 세포 표현형을 야기하는 외래 항원의 존재에 의해 야기되는 장애, 질환 및/또는 병태를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "감염성 장애 및/또는 질환" 및/또는 "감염"은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염 및/또는 기생충 감염에 의해 야기되는 임의의 이하에 열거하는 감염성 장애, 질환 및/또는 병태를 추가로 포함한다.

[0319] 항-PVRIG 항체는 단독으로 또는 선택적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염의 치료를 위해 사용되는 1종 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0320] 즉, 감염된 대상체는 면역에 대해 적어도 하나의 PVRIG 매개 효과, 예를 들어, 세포독성 T 세포 또는 NK 활성에 대한 그의 저해 효과 및/또는 전염증 사이토카인의 생성에 대한 그의 저해 효과를 길항하는 항-PVRIG 항체가 투여되거나, 또는 TReg에 대한 PVRIG의 자극 효과를 저해함으로써, 감염된 세포 또는 병원체의 고갈 또는 사멸을 촉진시키고, 대상체의 면역 세포에 의해 병원체 또는 감염 세포의 향상된 사멸에 기반한 질환 관해를 잠재적으로 야기한다.

[0321] 5. 패혈증의 치료

[0322] 적어도 일부 실시형태에 따르면, 항-PVRIG 항체는 패혈증을 치료하기 위해 사용된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "패혈증" 또는 "패혈증 관련 병태"는 패혈증, 중증의 패혈증, 패혈성 쇼크, 전신성 염증 반응 증후군(SIRS), 균혈증, 패혈증, 독소혈증, 패혈증성 증후군을 포함한다.

[0323] 저해 단백질의 상향조절은 패혈증에서 면역억제의 근본이 되는 중요한 메커니즘 중 하나로서 최근에 나타났다. 예를 들어, PD-1/PDL-1 경로는, 항균 면역 반응에 의한 유효성과 손상 사이의 민감한 균형을 조절하는 패혈증 결과의 결정적 인자가 되는 것으로 나타난다. 실험 모델에서 패혈증 동안, 복막 대식세포 및 혈액 단핵구는 PD-1 수준을 현저하게 증가시켰는데, 이는 세포 기능 장애의 발생과 관련되었다(Huang et al 2009 PNAS 106:6303-6308). 유사하게, 패혈성 쇼크를 지니는 환자에서, 말초 T 세포에 대한 PD-1의 발현 및 단핵구에 대한 PDL-1의 발현은 극적으로 상향조절되었다(Zhang et al 2011 Crit. Care 15:R70). 최근의 동물 연구는 항-PD1 또는 항-PDL1 항체에서 PD-1/PDL-1 경로의 차단이 패혈증에서 생존을 개선시켰다는 것을 나타내었다(Brahmamdam et al 2010 J. Leukoc. Biol. 88:233-240; Zhang et al 2010 Critical Care 14:R220; Chang et al 2013 Critical Care 17:R85). 유사하게, 항-CTLA4 항체에 의한 CTLA-4의 차단은 패혈증에서 생존을 개선시켰다(Inoue et al 2011 Shock 36:38-44; Chang et al 2013 Critical Care 17:R85). 종합하면, 이들 발견은 음성 공동자극분자를 포함하는 저해 단백질의 차단이 패혈증의 결정적 효과를 방지하기 위한 잠재적인 치료적 접근이라는 것을 시사한다(Goyert and Silver, J Leuk. Biol., 88(2): 225-226, 2010).

[0324] 일부 실시형태에 따르면, 본 발명은 단독으로 또는 패혈증을 치료하는 데 유효한 공지된 치료제, 예컨대 패혈증의 초기 과염증기에 나타난 사이토카인 폭풍을 차단하는 해당 요법 패혈증-유도 면역억제기를 극복하기 위해 면역자극 효과를 갖는 요법과 조합하여 항-PVRIG 항체를 이용하는 패혈증의 치료를 제공한다.

[0325] "중증 패혈증 및 패혈성 쇼크의 관리를 위한 국제 가이드라인"(Dellinger et al 2013 Intensive Care Med 39:165-228)에 의해 권장되는 바와 같은 패혈증의 관리 치료 표준과의 조합, 이중 일부는 이하에 기재한다.

[0326] 모든 가능성 있는 병원체(박테리아 및/또는 진균 - 패혈증이 진단될 때 치료를 시작하지만, 특정 병원체는 동정되지 않음)에 대해 활성을 갖는 광범위 항생제 - 예를 들어, 세포탁심(클라포란(Claforan)(등록상표)), 티카르실린 및 클라불라네이트(티멘틴(Timentin)(등록상표)), 피페라실린 및 타조박탐(조신(Zosyn)(등록상표)), 이미페넴 및 실라스타틴(프리막신(Primaxin)(등록상표)), 메로페넴(메렘(Merrem)(등록상표)), 클린다마이신(클레오신(Cleocin)), 메트로니다졸(플라길(Flagyl)(등록상표)), 세프트리악손(로세핀(Rocephin)(등록상표)), 시프로플록사신(Ciprofloxacin)(시프로(Cipro)(등록상표)), 세페핌(Cefepime)(막시핌(Maxipime)(등록상표)), 레보플록사신(레바퀸(Levaquin)(등록상표)), 반코마이신 또는 열거한 약물의 임의의 조합.

[0327] 혈관수축제: 예를 들어, 노르에피네프린, 도파민, 에피네프린, 바소프레신

[0328] 스테로이드: 예를 들어, 하이드로코티손, 덱사메타손 또는 플루드로코티손, 정맥내 또는 기타

[0329] 근수축성 요법: 예를 들어, 심근 기능장애가 있는 패혈증 환자에 대한 도부타민

[0330] 재조합 인간 활성화 단백질 C(rhAPC), 예컨대 드로트레코긴 알파(활성화)(DrotAA).

[0331] β-차단제는 국소 및 전신 염증을 상가적으로 감소시킨다.

[0332] 대사 개입, 예컨대 피루브산염, 숙신산염 또는 고용량 인슐린 치환.

[0333] 패혈증에 대한 신규한 잠재적 요법과의 조합:

[0334] sPLA2-IIA의 선택적 저해제(예컨대 LY315920NA/S-5920). 이유: 염증 동안 방출된 그룹 IIA 분비 포스포리파제 A2(sPLA2-IIA)는 중증의 패혈증에서 증가되고, 혈장 수준은 생존과 반비례로 관련된다.

[0335] 인지질 에멀전(예컨대 GR270773). 이유: 전임상 및 생체밖 연구는 지방단백질이 내독소에 결합하고, 중화하고, 지방단백질이 투여될 때 실험 동물 연구가 패혈증성 사망으로부터의 보호를 입증한다는 것을 나타낸다. 내독소

중화는 지방단백질 입자 내 인지질의 양과 상관 관계가 있다.

[0336] 항-TNF-α 항체: 이유: 종양 괴사 인자-α(TNF-α)는 다수의 병리생리학적 징후 및 증상을 유도한다

[0337] 항-CD14 항체(예컨대 IC14). 이유: CD14와 같은 상류의 인식 분자는 발병에서 중요한 역할을 한다. 박테리아 세포벽 성분은 골수성 세포 상의 CD14 및 공동 수용체에 결합하여, 전염증 매개체의 세포 활성화 및 생성을 초래한다. 항-CD14 단클론성 항체(IC14)는 내독소혈증의 동물 및 인간 모델에서 지질다당류-유도 반응을 감소시키는 것으로 나타났다.

[0338] 톨 유사 수용체(TLR)의 저해제 및 그들의 하류 신호전달 경로. 이유: 미생물 감염은 그들의 표면 상에서 고도로 보존된 거대분자(예를 들어, 지질다당류, 펩티도글리칸)를 나타낸다. 이들 거대분자가 면역 세포의 표면 상에서 패턴-인식 수용체(톨 유사 수용체[TLR]로 불림)에 의해 인식될 때, 숙주의 면역 반응이 개시된다. 이는 패혈증을 특징으로 하는 과도한 전신 염증 반응에 기여할 수 있다. 몇몇 TLR, 특히 TLR4(그램 음성 박테리아 외막 지질다당류 또는 내독소에 대한 수용체)의 저해는 패혈증에 대한 잠재적 요법으로서 평가 중에 있다. TLR4 발현 및 경로를 표적화하는 다양한 약물은 패혈증에서 치료적 가능성을 가진다(Wittebole et al 2010 Mediators of Inflammation Vol 10 Article ID 568396). 이들 중에 항체 표적화 TLR4, 가용성 TLR4, 스타틴(예컨대 로수바스타틴(Rosuvastatin)(등록상표), 심바스타틴(Simvastatin)(등록상표)), 케타민(Ket아민), 니코틴 유사체, 에리토란(E5564), 레사토르비드(TAK242)가 있다. 추가로,다른 TLR의 길항제, 예컨대 클로로퀸, 중화 항체에 의한 TLR-2의 저해(항-TLR-2).

[0339] SOCS1에 대한 작용을 통해 란소프라졸(사이토카인 분비의 억제제)

[0340] 탈락토페린 또는 재조합 인간 락토페린. 이유: 락토페린은 분비 및 면역 세포에서 발견되는 항감염 및 항염증 특성을 갖는 당단백질이다. 인간 락토페린의 재조합 형태인 탈락토페린 알파는 유사한 특성을 가지며, 위장 점막 장벽 완전성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 탈락토페린은 패혈증의 동물 모델에서 그리고 중증의 패혈증을 갖는 환자에서의 임상 시험에서 효능을 나타내었다(Guntupalli et al Crit Care Med. 2013;41(3):706-716).

[0341] 우유 지방구 EGF 인자 VIII(MFG-E8) - 세포자멸사 세포의 식균 작용을 촉진하는 세포자멸사 세포와 식세포 사이의 브릿징 분자.

[0342] '콜린성 항-염증 경로'의 작용제, 예컨대 니코틴 및 유사체. 이유: 미주 신경의 자극은 사이토카인 또는 면역계 매개자의 생성을 감소시키고, 염증을 차단한다. "염증 반사"로 불리는 이 신경 "순환"은 '콜린성 항-염증 경로'로 불리는 메커니즘인 대식세포 상에서 발현된 니코틴 아세틸콜린 수용체(α7nAChR)의 α7 서브유닛에 대해 신경 말단으로부터 방출된 아세틸콜린의 특이적 작용을 통해 수행된다. 미주 신경 자극 또는 약학적 α7 작용제를 통한 이 경로의 활성화는 전신 염증, 쇼크 및 패혈증의 다중 모델에서 조직 손상을 방지한다(Matsuda et al 2012 J Nippon Med Sch.79:4-18; Huston 2012 Surg. Infect. 13:187-193).

[0343] 염증조절복합체(inflammasome) 경로를 표적화하는 치료제. 이유: 염증조절복합체 경로는 패혈증에서 염증 반응에 크게 기여하며, 중요한 요소는 해로운 국소화된 염증으로부터 과염증 숙주 반응까지 이행의 유발을 초래한다(Cinel and Opal 2009 Crit. Care Med. 37:291-304; Matsuda et al 2012 J Nippon Med Sch.79:4-18).

[0344] 줄기 세포 요법. 이유: 중간엽 줄기 세포(MSC)는 손상 조직으로 귀소하고, 체류 줄기 세포를 활성화하며, 전신 및 국소 염증 반응을 제한하는 췌장 신호를 분비하고, 유리하게는 면역 세포를 조절하며, 절박 조직에서 세포자멸사를 감소시킴으로써 그리고 신생혈관생성을 자극함으로써 조직 치유를 촉진시키는 그들의 능력을 통해 다수의 유리한 특성을 나타낸다. 이들 효과는 감소된 기관 기능장애 및 패혈증 동물 모델에서의 개선된 생존과 관련되는데, 이는 MSC가 유용한 치료적 애주번트일 수 있다는 증거를 제공하였다(Wannemuehler et al 2012 J. Surg. Res. 173:113-26).

[0345] 항-PVRIG 항체와 다른 면역조절제, 예컨대 면역자극 항체, 사이토카인 요법, 면역조절 약물과의 조합. 이러한 제제는 특히 면역 방어(선천성 및/또는 적응성)가, 예컨대 패혈증-유도 저염증 및 면역억제 병태에서 저하된 상황에서 증가된 면역 반응을 초래한다. 숙주 면역을 증가시키는 치료제에 의한 패혈증-유도 면역마비의 반전은 2차 감염의 발생률을 감소시키고, 면역 억제를 보고한 환자에서 결과를 개선시킬 수 있다(Hotchkiss et al 2013 Lancet Infect. Dis. 13:260-268; Payen et al 2013 Crit Care. 17:118).

[0346] 면역자극 항체는 면역 기능을 직접 조절함으로써, 즉, 다른 저해 단백질을 차단함으로써 또는 공동자극 단백질을 향상시킴으로써 면역 반응을 촉진시킨다. 패혈증의 실험 모델은 저해 단백질의 항체 차단에 의한 면역자극,

예컨대 패혈증에서 PD-1, PDL-1 또는 CTLA-4 개선된 생존을 나타내었고(Brahmamdam et al 2010 J. Leukoc. Biol. 88:233-240; Zhang et al 2010 Critical Care 14:R220; Chang et al 2013 Critical Care 17:R85; Inoue et al 2011 Shock 36:38-44), 패혈증-유도 면역억제의 해로운 효과를 방지하기 위한 잠재적 요법으로서 이러한 면역자극제를 시사한다(Goyert and Silver J Leuk. Biol. 88(2):225-226, 2010). 면역자극 항체는 하기를 포함한다: 1) 저해 면역 검사점을 표적화하는 길항 항체는 항-CTLA4 mAb(예컨대, 이필리무맙, 트레멜리무맙), 항-PD-1(예컨대, 니볼루맙 BMS-936558/ MDX-1106/ONO-4538, AMP224, CT-011, 람브로질루맙 MK-3475), 항-PDL-1 길항제(예컨대, BMS-936559/ MDX-1105, MEDI4736, RG-7446/MPDL3280A); 항-LAG-3, 예컨대 IMP-321), 항-TIM-3, 항-BTLA, 항-B7-H4, 항-B7-H3, 항-VISTA를 포함한다. 2) 면역자극 단백질을 향상시키는 작용 항체는 항-CD40 mAb(예컨대, CP-870,893, 루카투무맙, 다세투주맙), 항-CD137 mAb(예컨대, BMS-663513 우렐루맙, PF-05082566), 항-OX40 mAb(예컨대, 항-OX40), 항-GITR mAb(예컨대, TRX518), 항-CD27 mAb(예컨대, CDX-1127) 및 항-ICOS mAb를 포함한다.

[0347] 면역 효과기 세포를 직접 자극하고 면역 반응을 향상시키는 사이토카인은 패혈증 요법을 위한 항-GEN 항체와 조합하여 사용될 수 있다: IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 및 IL-21, IL-23, IL-27, GM-CSF, IFNα(인터페론 α), IFNβ, IFNɣ. 이유: 사이토카인 기반 요법은 환자 자신의 면역계를 자극하기 위한 직접적 시도를 구현한다. 패혈증의 실험 모델은 사이토카인, 예컨대 IL-7 및 IL-15의 투여를 나타내고, T 세포 생존도를 촉진시키며, 패혈증에서 개선된 생존을 초래한다(Unsinger et al 2010 J. Immunol. 184:3768-3779; Inoue et al 2010 J. Immunol. 184:1401-1409). 인터페론-ɣ(IFNɣ)는 시험관내 단핵구의 패혈증-유도 면역마비를 반전시킨다. 생체내 연구는 IFNɣ가 인간에서 생체내 면역마비를 부분적으로 반전시킨다는 것을 나타내었다. IFNɣ 및 과립구 대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF)는 패혈증을 갖는 환자의 생체밖 자극 백혈구의 면역 능력을 회복시킨다(Mouktaroudi et al Crit Care. 2010; 14: P17; Leentjens et al Am J Respir Crit Care Med Vol 186, pp 838-845, 2012).

[0348] 면역조절 약물, 예컨대 티모신 α1. 이유: 티모신 α1(Tα1)은 선천성 면역과 적응성 면역계 둘 다의 내인성 조절자로서 작용하는 천연 유래 흉선 펩타이드이다. 이는 바이러스 감염, 예컨대 B형 및 C형 간염, 특정 암을 포함하는 면역 기능장애와 관련된 질환을 치료하기 위해 그리고 백신 향상을 위해 전세계적으로 사용된다. 현저하게는, 면역조절 연구에서 최근의 개발은 패혈성 환자에서 Ta1 치료의 유리한 효과를 나타내었다(Wu et al. Critical Care 2013, 17:R8).

[0349] 상기 기재한 패혈증 요법에서, 유독한 감염 때문에, 바람직하게는 패혈증이 있거나 또는 패혈증이 진행될 위험에 있는 대상체, 예를 들어 항생제 또는 다른 약물에 대한 내성이 있는 대상체는 본 발명에 따른 면역자극 항-PVRIG 항체 또는 항원-결합 단편이 투여될 것인데, 이 항체는 면역에 대해 적어도 하나의 PVRIG 매개 효과, 예를 들어 세포독성 T 세포 또는 NK 활성에 대한 그의 저해 효과 및/또는 전염증 사이토카인의 생성에 대한 그의 저해 효과를 길항하거나, 또는 TReg에 대한 PVRIG의 자극 효과를 저해함으로써, 감염 세포 또는 병원체의 고갈 또는 사멸을 촉진시키고, 잠재적으로는 대상체의 내인성 면역 세포에 의해 병원체 또는 감염 세포의 향상된 사멸에 기반한 질환 관해를 야기한다. 패혈증은 기관 부전을 빠르게 야기할 수 있기 때문에, 이 실시형태에서, 그들이 무손상 항체보다 더 빨리 패혈증 및 감염 부위에 도달할 수 있기 때문에 항-PVRIG 항체 단편, 예컨대 무손상 항체보다는 Fab를 투여하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 치료 요법에서, 항체 반감기는 때때로 본 질환의 빠른 사망률에 기인하여 더 적은 우려를 가질 수 있다.

[0350] B. 진단 용도

[0351] 제공된 항-PVRIG 항체는 또한 PVRIG를 과발현시키는 종양의 영상화를 포함하는 시험관내 또는 생체내 진단에서의 용도를 발견한다. 그러나, 본 명세서에 논의되는 바와 같이, 면역항암제 표적 단백질로서 PVRIG는 암에서의 면역 침윤물 내에서보다 암 세포 상에서 반드시 과발현되는 것은 아님을 주목하여야 한다. 일부 예에서, 이는 오히려 암 진단을 초래하는, T 세포 및 NK 세포와 같은 면역 세포의 활성화인 작용 메커니즘이다. 따라서, 항-PVRIG 항체는 암을 진단하기 위해 사용될 수 있다.

[0352] 특히, PVRIG를 과발현시키고, 따라서 항-PVRIG 항체에 의해 진단될 수 있는 종양을 침윤하는 면역 세포는 전립선 암, 간암 (HCC), 결장직장암, 난소암, 자궁내막암, 유방암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 두경부암, 갑상선암, 고환암, 요로상피세포암, 폐암, 흑색종, 비흑색종 피부암(편평 및 기저세포 암종), 신경교종, 신세포암 (RCC), 림프종(NHL 또는 HL), 급성 골수성 백혈병(AML), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 미만성 거대 B 세포 림프종, 고환 생식 세포 종양, 중피종 및 식도암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0353] 일반적으로, 진단은 몇몇 방법으로 행해질 수 있다. 일 실시형태에서, 항체가 내인성 PVRIG에 결합하도록, 환자

로부터의 조직, 예컨대 생검 샘플은 일반적으로 표지된 PVRIG 항체와 접촉된다. 신호 수준은 동일한 환자 또는 기준 샘플로부터의 정상 비암성 조직의 신호 수준과 비교되어, 암의 존재 또는 부재를 결정한다. 생검 샘플은 고형 종양, 혈액 샘플(림프종 및 백혈병, 예컨대 ALL, T 세포 림프종 등에 대해)로부터 유래될 수 있다.

[0354] 일반적으로, 본 실시형태에서, 예를 들어, 항-PVRIG는 당업계에 형광계 또는 잘 공지된 바와 같은 다른 광학 검출 시스템을 이용하여 검출되는 형광단 또는 다른 광학 표지로 표지된다. 대안의 실시형태에서, 2차 표지 항체는, 예를 들어 상이한 포유류(마우스, 래트, 토끼, 염소 등)로부터의 항-인간 IgG 항체를 이용하여 샘플과 접촉되어 당업계에 공지된 바와 같은 샌드위치 분석을 형성한다. 대안적으로, 항-PVRIG mAb는 직접 표지될 수 있고(즉, 바이오틴), 검출은 당업계에서 표지 제제와 관련된 2차 Ab에 의해 행해질 수 있다.

[0355] 일단, PVRIG의 과발현이 보이면, 본 명세서에 약술한 바와 같은 본 발명에 따른 항-PVRIG 항체의 투여에 의한 치료가 진행될 수 있다.

[0356] 다른 실시형태에서, 생체내 진단이 행해진다. 일반적으로, 본 실시형태에서, 항-PVRIG 항체(항체 단편을 포함)는 환자에게 주사되고, 영상화가 행해진다. 본 실시형태에서, 예를 들어, 항체는 일반적으로 광학 표지 또는 MRI 표지, 예컨대 가돌리늄 킬레이트, mAb(단편을 포함)의 방사성 표지로 표지된다.

[0357] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 진단과 치료 둘 다를 위해, 또는 진단 단독을 위해 사용된다. 항-PVRIG 항체가 진단과 치료 둘 다에 대해 사용될 때, 진단 항체가 치료 항체와 결합을 위해 경쟁하지 않도록, 일부 경우에 둘 다에 대해 동일한 항체가 사용될 수 있지만, 일부 실시형태는 두 상이한 에피토프에 대해 두 상이한 항-PVRIG 항체에 의존한다. 예를 들어, 이는 상이한 빈에 있는, 예를 들어 본 명세서에 약술한 바와 같은 PVRIG 상의 상이한 에피토프에 결합하는 항체를 이용하여 행해질 수 있다. 따라서 본 명세서에서 진단 항체 및 치료 항체를 포함하는 조성물이 포함되며, 일부 실시형태에서, 진단 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 표지된다. 추가로, 치료 및 진단 항체의 조성물은 본 명세서에 약술된 바와 같은 다른 약물과 함께 공동투여될 수 있다.

[0358] 진단에서 사용하기 위한 특히 유용한 항체는 변이체 서열을 갖는 CDR을 이용하는 이들 열거된 항체 또는 항체, 또는 임의의 CPA.7.001 내지 CPA.7.050과 결합을 위해 경쟁하는 것, 및 특히, PVRIG에 결합하고 수용체 결합을 차단하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049 및 CPA.7.050을 포함한다. 추가로, CPA.7.016, CAP.7.020, CPA.7.028, CPA.7.030, CPA.7.038, CPA.7.044 및 CPA.7.045를 포함하는, 결합하지만, 차단하지 않는 항체가 또한 사용될 수 있다.

[0359] 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 생체밖 또는 시험관내 분석을 위해, 뮤린 항체가 사용될 수 있고, 따라서 임의의 다음으로부터의 가변 중쇄 및 경쇄 도메인은 진단을 위해 사용될 수 있으며, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548, CHA.7.549 및 CHA.7.550으로부터의 다른 형식의 CDR 세트를 포함한다.

[0360] 다수의 실시형태에서, 진단 항체는 표지된다. 본 명세서에서 "표지된"은 본 명세서에 개시된 항체가 선별 또는 진단 절차에서 검출을 가능하게 하도록 부착된 하나 이상의 구성요소, 동위원소 또는 화학적 화합물을 갖는 것을 의미한다. 일반적으로, 표지는 몇몇 부류로 나뉘어진다: a) 항체에 의해 인식되는 융합 상대로서 혼입된 에피토프일 수 있는 면역 표지, b) 방사성 또는 중동위원소일 수 있는 동위원소 표지, c) 형광 및 표색 염료를 포함할 수 있는 소분자 표지, 또는 다른 표지 방법을 가능하게 하는 바이오틴과 같은 분자, 및 d) 입자(초음파 표지를 위한 버블을 포함)와 같은 표지 또는 신체 영상화를 허용하는 상자성 표지. 표지는 임의의 위치에서 항체에 혼입될 수 있고, 당업계에 공지된 바와 같이 단백질 발현 동안 시험관내 또는 생체내에 혼입될 수 있다.

[0361] 이하에 기재하는 바와 같은 전신 영상화를 허용하는 진단 항체의 투여에 의해 생체내에서 또는 환자로부터 제거된 샘플에 대해 시험관 내에서 진단이 행해질 수 있다. 본 문맥에서 "샘플"은 체액(혈액, 소변, 혈청, 림프, 타액, 항문 및 질 분비물, 땀 및 정액)뿐만 아니라 조직 샘플, 예컨대 적절한 조직의 생검으로부터의 결과를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다수의 것들을 포함한다.

[0362] 일부 실시형태에서, 초음파, CT 스캔, X-선, MRI 및 PET 스캔뿐만 아니라 광학 기법, 예컨대 신체 표면 근처의

종양에 대해 광학 표지를 이용하는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 생체내 이미징이 행해진다.

[0363] PVRIG와 관련된 질환의 생체내 이미징은 임의의 적합한 기법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 99Tc-표지 또는 다른 베타-선 방출 동위원소에 의한 표지는 항-PVRIG 항체를 표지하기 위해 사용될 수 있다. 이 기법에 대한 변형은 감마 카메라 기법 이상으로 영상화를 개선시키기 위해 자기 공명 영상화(MRI)의 사용을 포함할 수 있다.

[0364] 일 실시형태에서, 본 발명은 생체내 영상화 방법을 제공하되, 항-PVRIG 항체는 검출-촉진제에 컨쥬게이팅되고, 컨쥬게이팅된 항체는 숙주, 예컨대 주사에 의해 혈류 내로 투여되며, 숙주 내 표지된 항체의 존재 및 위치는 분석된다. 본 명세서에 제공된 이 기법 및 임의의 다른 진단 방법을 통해, 본 발명은 인간 환자 또는 인간 환자로부터 취한 생물학적 샘플 내의 질환-관련 세포의 존재에 대한 선별 방법을 제공한다.

[0365] 진단 영상화를 위해, 방사성동위원소는 직접적으로 또는 중간 작용기를 이용함으로써 간접적으로 항-PVRIG 항체에 결합될 수 있다. 유용한 중간 작용기는 킬레이터, 예컨대 에틸렌다이아민테트라아세트산 및 다이에틸렌트라이아민펜타아세트산(예를 들어 미국 특허 제5,057,313호 참조)을 포함하며, 이러한 진단 분석은 방사성 동위원소-컨쥬게이팅된 항-PVRIG 항체를 수반하고, 환자에 전달된 컨쥬게이팅된 항-PVRIG 항체의 투약량은 전형적으로 검출 및 정확한 측정을 허용할, 최소 반감기, 신체 내에서 최소 체류 및 최소량의 동위원소의 최고의 조합을 위한 동위원소의 선택을 통해 가능한 수준으로 낮게 유지된다.

[0366] 방사성 동위원소 및 방사선비투과제에 추가로, 진단 방법은 자기 공명 영상화(MRI)를 위해 염료(예컨대, 바이오틴-스트렙타비딘 복합체에 의함), 조영제, 형광 화합물 또는 분자 및 향상제(예를 들어 상자성 이온)에 컨쥬게이팅된 항-PVRIG 항체를 이용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,331,175호, MRI 기법 및 MRI 향상제에 컨쥬게이팅된 항체의 제조를 기재함). 이러한 진단/검출제는 자기 공명 영상화 및 형광 화합물에서 사용을 위한 제제로부터 선택될 수 있다.

[0367] 방사성 금속 또는 상자성 이온과 함께 항-PVRIG 항체의 부하를 위해, 그것을 이온에 결합하기 위한 킬레이트기의 다중도로 부착된 긴 꼬리를 갖는 시약과 반응시키는 것이 필요할 수 있다. 이러한 꼬리는 킬레이트기, 예컨대 포르피린, 폴리아민, 크라운 에터, 비스티오세미카바존, 폴리옥심 및 본 목적을 위해 유용한 것으로 알려진 기가 결합될 수 있는 현수기를 갖는 중합체, 예컨대 폴리라이신, 다당류 또는 다른 유도체화된 또는 유도체화 가능한 쇄일 수 있다.

[0368] 킬레이트는 표준 화학을 이용하여 항-PVRIG 항체에 결합될 수 있다. 킬레이트는 면역반응성의 최소 상실 및 최소 응집 및/또는 내부 교차 연결을 갖는 분자에 대한 결합의 형성을 가능하게 하는 기에 의해 항-PVRIG 항체에 정상적으로 연결된다.

[0369] 잠재적으로 유용한 금속-킬레이트 조합의 예는 60 내지 4,000 keV의 일반적 에너지 범위에서 진단 동위원소, 예컨대 방사성 영상화를 위해 ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{18}F, ^{111}In, ^{67}Ga, ^{99}Tc, ^{94}Tc, ^{11}C, ^{13}N, ^{5}O, 및 ^{76}Br과 함께 사용되는 2-벤질-DTPA 및 그의 모노메틸 및 사이클로헥실 유사체를 포함한다.

[0370] 표지는 방사성핵종, 방사성 조영제, 상자성 이온, 금속, 형광 표지, 화학발광 표지, 초음파 조영제 및 감응제를 포함한다. 이러한 진단제는 잘 공지되어 있으며, 임의의 이러한 공지된 진단제가 사용될 수 있다. 진단제의 비제한적 예는 방사성핵종, 예컨대 110In, 111In, 177Lu, 18F, 52Fe, 62Cu, 64Cu, 67Cu, 67Ga, 68Ga, 86Y, 90Y, 89Zr, 94mTc, 94Tc, 99mTc, 120I, 123I, 124I, 125I, 131I, 154-158Gd, 32P, 11C, 13N, 15O, 186Re, 188Re, 51Mn, 52mMn, 55Co, 72As, 75Br, 76Br, 82mRb, 83Sr 또는 다른 감마-, 베타- 또는 양전자-방출핵을 포함할 수 있다.

[0371] 사용하는 상자성 이온은 크로뮴(III), 망간(II), 철(III), 철(II), 코발트(II), 니켈(III), 구리(III), 네오디뮴(III), 사마륨(III), 이터븀(III), 가돌리늄(III), 바나듐(II), 테르븀(III), 디스프로슘(III), 홀뮴(III) 또는 에르븀(III)을 포함할 수 있으며, 금속 조영제는 란탄(III), 금(III), 납(II) 또는 비스무트(III)를 포함할 수 있다.

[0372] 초음파 조영제는 리포좀, 예컨대 기체 충전 리포좀을 포함할 수 있다. 방사선 비투과성 진단제는 화합물, 바륨 화합물, 갈륨 화합물 및 탈륨 화합물로부터 선택될 수 있다.

[0373] 비방사성 금속, 예컨대 망간, 철 및 가돌리늄과 착물화될 때 이들 및 유사한 킬레이트는 항-PVRIG 항체와 관련한 MRI 진단 방법에 유용할 수 있다. 대환식 킬레이트, 예컨대 NOTA, DOTA 및 TETA는 다양한 금속 및 방사성금속과 함께, 가장 특별하게는 각각 갈륨, 이트륨 및 구리의 방사성핵종과 함께 사용된다. 이러한 금속 착물은 고리 크기를 관심 대상의 금속에 맞춤으로써 매우 안정하게 생성될 수 있다. 223Ra와 같은 핵종을 안정하게 결합

시키 위한 관심 대상인 대환식 폴리에터와 같은 다른 고리 유형 킬레이트가 또한 진단 방법에서 적합할 수 있다.

[0374] 따라서, 본 발명은 진단적 항-PVRIG 항체 컨쥬게이트를 제공하되, 항-PVRIG 항체 컨쥬게이트는, 예를 들어 감마-, 베타, 알파-, 오제 전자(Auger electron) 또는 양전자 방출 동위원소일 수 있는 조영제(예컨대, 자기 공명 영상화, 컴퓨터 단층촬영 또는 초음파 조영-향상제에 대해) 또는 방사성핵종에 컨쥬게이팅된다.

[0375] 항-PVRIG 항체는 특정 세포, 조직 또는 혈청에서 관심 대상 항원의 발현을 검출하는 데 유용할 수 있다. 진단 용도를 위해, 항체는 전형적으로 시험관내 분석을 위한 검출 가능한 모이어티로 표지될 것이다. 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 시험관내 시험에서 사용하기 위한 매우 다양한 적합한 표지가 있다. 본 발명의 이 양상에서 사용하기 위한 적합한 염료는 유로퓸 및 테르븀, 플루오레세인, 로다민, 테트라메틸로다민, 에오신, 에르트로신, 쿠마린, 메틸-쿠마린, 양자점(또한 "나노결정"으로서 지칭됨; 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제09/315,584호 참조), 파이렌, 말라사이트 그린, 스틸벤, 루시퍼 옐로, 캐스케이드 블루(Cascade Blue)(상표명), 텍사스 레드, Cy 염료(Cy3, Cy5 등), 알렉사 염료(알렉사, 피코에리틴, 보디피 및 본 명세서에 참고로 명확하게 포함된 문헌[6th Edition of the Molecular Probes Handbook by Richard P. Haugland]에 기재된 다른 것)을 포함하는 형광 란탄족 착물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0376] 이어서, 염색된 조직은 종양 내 PVRIG-관련 펩타이드 양의 지표로서 방사성활성 계수화를 위해 평가될 수 있다. 이러한 기법의 사용에 의해 얻은 영상은, 예를 들어 침습적 암 세포의 존재에 대한 생체마커로서 PVRIG를 이용하는 것과 관련하여 환자, 포유류 또는 조직에서 PVRIG의 생체분포를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0377] **실시예**

[0378] 모두 전문이 본 명세서에 명확하게 참고로 포함된 2015년 2월 19일자로 출원된 USSN 62/118,235, 및 2015년 3월 31일자로 출원된 USSN 62/141,168에 대해 USSN에 대한 우선권을 주장하는 2016년 2월 19일자로 출원된 USSN XX(발명의 명칭 "PVRIG POLYPEPTIDES AND METHODS OF TREATMENT")가 언급될 수 있다.

[0379] **실시예 1: PVRIG 단백질의 발현 분석**

[0380] **실시예 1**A:

[0381] GDS3113 데이터 세트(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GDSbrowser?acc=GDS3113)를 분석하여 림프모양 기관 특이적 패턴을 갖는 유전자를 동정하였다. 말초혈액, 골수, 비장, 림프절, 편도 및 흉선을 포함하는 1차 및 2차 림프모양 기관에서의 높은 발현에 기인하여 PVRIG를 림프구 특이적으로 동정하였다(도 2). 다른 조직 유형은 음성이거나 또는 배경 수준에서 발현을 나타내었다. 면역 세포의 총 집단 내의 특정 세포 유형이 PVRIG를 발현시키는 것을 연구하기 위해, 유전자 발현 옴니버스(Gene Expression Omnibus)(www.ncbi.nlm.nih.gov/GEO)로부터의 추가적인 데이터 세트를 본 명세서의 "방법" 부문에 기재한 바와 같이 분석하였다. 말초혈액 및 골수로부터 유래된 면역 세포 집단에 대해 분석을 수행하였다. PVRIG를 CD8 T-세포 나이브, 효과기 및 기억을 포함하는 B-세포 계통에서 그리고 T-세포 계통에서 림프구에서 발현되었다(도 3). 추가로, PVRIG를 NK 세포에서 발현시켰고, iNKT 집단에서 가장 큰 발현을 가졌다(도 4). 림프구의 iNKT 집단은 실험 모델에서 합성 작용제를 이용하여 자극할 때 항종양 면역의 강력한 활성제로서 작용한다. 그러나, 일부 상황에서, iNKT 세포는 항종양 면역의 억제자 및 조절자로서 작용할 수 있다(Clin Dev Immunol. 2012;2012:720803). 더 나아가, iNKT 세포-기반 면역요법의 초기 임상 시험에서 리간드-펄스 항원 제시 세포 처리의 주입 및/또는 시험관내 활성화된 iNKT 세포는 안전하였고, 폐암 및 두경부암에서 잘 용인된다는 것이 입증되었다(Clin Immunol. 2011 Aug;140(2):167-76.).

[0382] PVRIG 발현에 관한 중요한 질문은 종양 침윤성 림프구(Tumor Infiltrating Lymphocyte: TIL)가 종양 미세환경에서 PVRIG의 발현을 보유하는지의 여부였다. TIL의 발현 데이터의 분석은 여포성 림프종을 형성하며, 유방암 및 결장암은 종양을 침윤하는 TIL에서 PVRIG의 분명한 발현을 나타내었다. 결장암 예에서, 발현이 CD45 양성 집단(백혈구 특이적 마커)에서만 발견되고, EPCAM 양성 집단(상피 특이적 마커)에서 또는 CD45 음성 EPCAM 음성(스트로마 세포 집단)에서 발현이 발견되지 않았기 때문에 면역 침윤성 세포에 대한 특이성이 보였다. CD45는 림프구 특이적 마커가 아니지만, 다른 발현 설명은 그것이 림프구 집단 상에서 발현된다는 것을 나타낸다(도 5a 결장암, 도 5b 유방암 및 도 5c 여포성 림프종).

[0383] 본 명세서에 나타낸 mRNA 발현 데이터는 PVRIG가 림프구에서 그리고 종양 침윤성 림프구(TIL)에서 발현된다는 것을 나타낸다. PVRIG 저해 활성과 함께 이들 결과는 T-세포에서 분자의 저해 역할을 제안하는데, 이는 PVRIG에 대한 저해 항체가 TIL에서 PVRIG의 억제 역할을 상승시키고, 따라서 암에 대해 TIL이 면역 반응을 유도할 수 있

다는 것을 시사한다. 제안된 작용 메커니즘은 종양 세포에 대한 직접적 효과보다는 종양을 침윤하는 TIL과 관련되기 때문에, 면역 침윤이 있는 임의의 암은 PVRIG 저해 항체를 이용하는 치료에 대한 후보이다.

[0384] 방법: 원 데이터는 SOFT 포맷으로 GEO 사이트로부터 다운로드한다. 원 데이터가 MAS5 포맷인 경우에, 데이터를 조작 없이 취하였다. 데이터가 Log MAS5라면, 데이터를 선형 데이터로 전환하였다. 데이터가 RMA 형식이라면, CEL 파일(원 데이터)을 다운로드하고 나서, MAS5를 이용하여 재분석하였다. 원 CEL 파일을 이용 가능하지 않다면, RMA 포맷을 사용하였다.

[0385] 이어서, 데이터를 Affy 데이터에 대해 95 백분위에 따라 곱하여서 정규화시켰다. 분석한 데이터세트: GSE49910, GSE47855, GSE39397, GSE36765, GSE27928.

[0386] **실시예 1**B

[0387] UCSC 공지 유전자 모델에 기반하여 전사체 기준을 생성하였다(http://hgdownload.cse.ucsc.edu/goldenPath/hg19/database/knownGene.txt.gz). 모든 RNA 시퀀싱 판독을 처음에 전사체 서열에 대해 정렬하였다. 아이소폼이 다수의 엑손을 공유하기 때문에 이 정렬은 독특하지 않은 맵핑을 허용하였다. 이어서, 각각의 판독은 전사체 매칭에 기반하여 게놈 좌표 및 엑손 접합을 지정하였다. 남아있는 비맵핑 판독은 하나 이상의 엑손 접합을 고려함으로써 게놈에 대해 직접 정렬되었다. 최종적으로, 판독 계수를 보(Bo) 등(Bioinformatics 2010, 26 (4): 493-500)에 의해 기재한 바와 같이 정규화하였고, 트랩넬(Trapnell) 등(Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):511-5)에 의해 기재된 바와 같이 유전자 발현 값으로 전환하였다.

[0388] 도 6에 나타낸 바와 같이, 유전자형-조직 발현(GTEx) 데이터(http://www.nature.com/ng/journal/v45/n6/full/ng.2653.html; http://www.gtexportal.org/home/)에 기반하여, PVRIG는 주로 혈액 세포내에서 그리고 다양한 정상 조직에서 더 적은 정도로 발현된다. 암 게놈 아틀라스(The Cancer Genome Atlas: TCGA)(http://cancergenome.nih.gov/)에서 동일한 결과를 관찰하였는데, 이때 B-세포 림프종 및 AML과 같은 혈액암에서 고 발현이 보인다(도 7). PVRIG에 대해 고도로 상관관계가 있는 발현 패턴을 갖는 유전자를 동정함으로써 GTEx 및 TCGA 데이터를 이용하여 다양한 암 및 정상 조직에 대해 유전자 발현 서명을 생성하였다.

[0389] 종양 유형마다 상관관계 분석을 수행하였고, 유전자가 둘 다 동일한 종양 유형 중의 적어도 50개의 샘플에 의해 0 RPKM 초과에서 발현되는 상관관계만을 고려하였다. 이들 유전자 발현 신호를 상호작용 단백질, 경로 및 질환 유전자의 농축을 위해 시험하였다. 농축 p-값을 각각의 종양 유형에 대해 계산하였고, 평균 -log(p-값)을 사용하여 스코어링 유전자 세트를 랭킹하였다. 도 8에서 나타낸 바와 같이 다양한 암에서 림프구 및 T-세포의 분명한 서명이 관찰되었다. 예를 들어, 단백질 상호작용에서 상부 스코어링 유전자는 IL2인데, 이는 IL2와 상호작용하는 것으로 알려진 유전자가 대부분의 암에 걸친 기회에 의해 예상되는 것보다 PVRIG와 더 상관관계가 있다는 것을 의미한다. 추가적인 분석은 암 조직에서 PVRIG 발현이 정상보다 더 높다는 것을 나타내었다. 도 5에서 PVRIG의 중위 발현 수준은 대부분의 정상 고형 조직에 걸쳐 1 미만이지만, 도 6에서 다수의 암에서 1 초과인 것이 분명하다. 예로서, 도 7에서 나란히 비교할 때, 흑색종 PVRIG는 정상 피부보다 더 높게 발현되었다(도 9). 본 발명자들은 암에서의 과발현 공급원을 추가로 특성규명하였다. PVRIG는 T 세포에서 고도로 발현되며, 암에서 T 세포의 마커와 고도로 상관관계가 있다. 도 10에서, CD3, CD4 및 CD8에 대한 PVRIG 상관관계는 3가지 암 유형, 즉, 폐 선암종, 결장 선암종 및 흑색종에서 나타난다. 추가로, PVRIG는 T 세포 상에서 발현될 것으로 알려진 암에서의 면역요법에 대한 유효한 표적인 PD1과 고도로 상관관계가 있다(도 10).

[0390] 이들 유전자 발현 서명을 상호작용 단백질, 경로 및 질환 유전자의 농축에 대해 시험하였다. 도 8에서 나타낸 바와 같이 림프구 및 T 세포의 분명한 서명이 다양한 암에서 관찰되었다. 본 발명자들은 PD1에 대한 PVRIG의 상관관계를 추가로 분석하였고, 유방, 폐, 췌장 및 신장을 포함하는 다양한 종양에서 그들의 발현 사이의 높은 상관관계를 나타내었다(표 2). PD-1과 PVRIG는 둘 다 활성화된 T 세포 상에서 고도로 발현된다. PVRIG는 암에서 T 세포 마커, 즉, CD8A, CD4 및 CD3G와 높은 상관관계를 나타내었다(도 13). 종합하면, 이들 데이터는 PVRIG의 암 발현이 종양 침윤성 림프구와 상관관계가 있다는 것을 입증한다.

[0391] 방법: 유전자 상관관계: FPKM 값은 log2(FPKM+0.1)로 전환하였다. 유전자 중 적어도 하나에 대해 log2(FPKM+0.1)< log2(0.1)을 충족하는 값을 갖는 샘플을 생략하였다. 피어슨 상관계수(Pearson Correlation Coefficient: PCC) 및 회귀선에 대한 최소 제곱 추정치(Least Squared Estimator)를 2개의 목록에 대해 계산하였다(유전자 당 하나의 목록). 0.5 보다 더 낮은 값을 갖는 PCC뿐만 아니라 2개 유전자의 발현 수준 사이의 선

형 상관관계를 시험할 때 상당한 값을 나나내지 못한 PCC르르 생략하였다.

[0392] 유전자 농축 분석: 경로, 상관관계 및 질환 데이터를 진고 메타코어(GeneGo Metacore)(https://portal.genego.com), 리액톰(Reactome)(http://www.reactome.org) 및 KEGG 경로(http://www.genome.jp/kegg)로부터 얻었다. 주어진 유전자 목록 내에서 강화된 경로 및 과정을 확인하기 위해, 초-기하(hyper-geometric)-기반 농축 분석을 실행하였다. 다음의 명령에 의해 R프로그램(http://www.R-project.org)을 이용하여 초-기하 p-값을 계산하였다: phyper(x - 1, m, n-m, k 및 더 낮은 꼬리 = FALSE), 여기서 x는 경로의 수인 유전자 목록으로부터의 유전자의 수이고, m은 경로 내 유전자의 수이며, n은 모든 경로에서 독특한 유전자의 총 수이고, k는 적어도 하나의 경로에 존재하는 목록으로부터의 유전자 수이다. 얻어진 p-값은 유전자 목록의 크기를 우연히 제공한 특정 경로에 대해 농축 가능성을 나타낸다. 주어진 유전자와 상호작용하는 모든 유전자를 경로로서 처리한 경우 동일한 분석 절차를 유전자 상호작용; 또는 모든 관련 유전자가 경로로서 처리된 경우 질환과 관련된 유전자에 적용하였다. 도 64 참조.

[0393] PVRIG 발현은 암에서 고갈된 T 세포와 관련되었다. 다음의 4가지 마커의 고(4사분위)발현을 갖는 TCGA로부터의 암 샘플을 선택하였다: CD8, PD-1, TIM-3 및 TIGIT. 이어서, 암 샘플을 4가지 마커의 고수준, 변화 없음 및 저수준의 조합된 발현으로 나누었다. PVRIG는 임의의 저 발현 마커(낮은 또는 전혀 없는 T 세포)에서 검출되지 않았다. 고수준의 고갈된 T 세포와 관련된 매우 다수의 종양은 고수준의 PVRIG를 발현시켰다(도 22).

[0394] **실시예 1C:**

[0395] 세포주 및 1차 백혈구에서 인간 및 비인간 영장류 PVRIG RNA 및 단백질의 발현을 평가하였다.

[0396] 프로토콜

[0397] 조작된 과발현 세포의 FACS 분석: 다음의 세포주를 사용하여 항-인간 PVRIG 항체(HEK 모 및 HEK hPVRIG 과발현 세포)의 특이성을 평가하였다. 이들 세포를 DMEM(깁코사(Gibco)) + 10% 소 태아 혈청(깁코사) + 글루타맥스(깁코사)에서 배양하였다. HEK hPVRIG 과발현 세포에 대해, 양성 선택을 위해 배지에 0.5㎍/㎖ 퓨로마이신(깁코사)을 또한 첨가하였다. FACS 분석을 위해, 대수기 성장에서 모든 세포주를 채취하고 나서, 웰 당 50,000 내지 100,000개 세포를 96웰 플레이트에서 파종하였다. 항- 인간 PVRIG 항체(인간 IgG1, hIgG1) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서 또는 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 30㎍/㎖로 시작하는 8 지점 연속 적정으로서 첨가하였다. 1:3 또는 1:3.3배 연속 희석으로서 연속 적정을 수행하였다. FACS 칸토(Canto) II(BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences))를 이용하여 데이터를 획득하고 나서, FlowJo(트리스타(Treestar)) 및 프리즘(그래프패드(Graphpad)) 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[0398] 인간 세포주의 FACS 분석: 다음의 세포주를 사용하여 항-인간 PVRIG 항체(Jurkat, CA46, NK-92, OV-90, HepG2, 및 NCI-H441)의 발현 및 특이성을 평가하였다. Jurkat, CA46 및 NCI-H441 세포를 RPMI 배지 + 10% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 비필수 아미노산(깁코사), 피루브산나트륨(깁코사), 및 페니실린/스트렙토마이신(깁코사)에서 배양시켰다. NK-92 세포를 RPMI 배지 + 25% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 비필수 아미노산, 피루브산나트륨, 페니실린/스트렙토마이신, 및 500U/㎖ IL-2(R&D 시스템즈(R&D 시스템즈))에서 배양시켰다. 최종 농도 1.5g/ℓ 중탄산나트륨(라이프 테크놀로지즈(라이프 테크놀로지즈))을 함유하는 MCDB 105 배지(시그마사(Sigma)) 및 최종 농도 2.2g/ℓ 중탄산나트륨을 최종 농도 15% 소 태아 혈청과 함께 함유하는 배지 199(Media 199)(시그마사)의 1:1 혼합물 중에서 OV-90 세포를 배양시켰다. HepG2 세포를 DMEM + 10% 소 태아 혈청 + 글루타맥스에서 배양시켰다. FACS 분석을 위해, 모든 세포주를 대수기 성장에서 채취하고 나서, 웰 당 50,000 내지 100,000개 세포를 96웰 플레이트에서 파종하였다. 항-인간 PVRIG 항체(hIgG1) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서, 또는 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 30㎍/㎖로 시작하는 8 지점 연속 적정으로서 첨가하였다. 1:3 또는 1:3.3배 연속 희석으로서 연속 적정을 수행하였다. FACS 칸토 II(BD 바이오사이언시즈)를 이용하여 데이터를 획득하고 나서, FlowJo(트리스타) 및 프리즘(그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[0399] 나이브 인간 1차 백혈구의 FACS 분석: 1차 백혈구를 말초혈액(스탠포드 혈액 은행(Stanford Blood Bank))의 피콜(Ficoll)(GE 헬스케어(GE Healthcare))에 의해 얻었다. 단리시킨 말초혈액 단핵 세포(PBMC)로서 백혈구를 10% DMSO(시그마사), 90% 소 태아 혈청 혼합물 중에서 $1x10^7$개 내지 $5x10^7$개 세포/㎖의 밀도로 액체 질소에서 냉동시켰다. PBMC 상에서 PVRIG의 단백질 발현을 평가하기 위해, 인간 항-PVRIG 항체를 포함한 주된 면역 서브세트에 대한 항체 칵테일을 설계하였다. 항- 인간 PVRIG 항체(hIgG1) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서, 또는 일부 경우에 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 10 또는 30㎍/㎖로 시작하는 8 지점 연속 적정으로서 첨가하였다.

[0400] 간략하게, 사전 Fc 수용체 차단 및 생/사멸 염색(아쿠아 생/사멸(Aqua Live/Dead), 라이프 테크놀로지즈) 시 $5x10^5$ 내지 $1x10^6$개 세포/웰로 파종한 PBMC를 소생시키기 위해 항체 칵테일 혼합물을 첨가하였다. 항체 칵테일을 얼음 상에서 30분 내지 1시간 동안 PBMC와 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, PBMC를 세척하고 나서, FACS 칸토 II를 이용하여 FACS에 의해 데이터를 획득하였다. FlowJo 및 프리즘 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다. 분석한 면역 서브세트는 CD56 dim NK 세포, CD56 브라이트(bright) NK 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 비통상적 T 세포(예를 들어 NKT 세포 및 T 세포), B 세포, 및 단핵구를 포함한다.

[0401] 활성화된 인간 효과기 림프구의 FACS 분석: 일부 경우에, 전체 PBMC로부터 또는 전체 PBMC 제제로부터 단리한 활성화된 효과기 림프구 서브세트 상에서 PVRIG의 발현을 평가하였다. 사이토카인의 조합물, 항체와 사이토카인의 조합물 또는 병원성 생성물을 이용하여 효과기 림프구를 자극하였다. 활성화된 세포에 대한 PVRIG 발현의 FACS 분석을 나이브 1차 백혈구에 p대해 상기 기재한 것과 유사하게 수행하였다.

[0402] 자극 NK 세포에 대한 PVRIG 발현을 연구하기 위해, CD56+ 세포를 단리하고 나서, NK 세포 배지에서 1 내지 3일 동안 사이토카인의 다양한 칵테일(RPMI + 10% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 페니실린/스트렙토마이신, 비필수 아미노산, 피루브산나트륨, 및 베타-머캅토에탄올[깁코사])에서 배양시켰다. 제조업자의 설명서에 따라 항-인간 CD56+ 마이크로비드(밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec)) 또는 인간 NK 세포 단리 키트(밀테니 바이오텍)을 이용하여 NK 세포를 분류하였다. NK 세포를 시뮬레이션하기 위해 사용한 사이토카인의 칵테일은 IL-2, IL-12, IL-15, IL-2/IL-12, IL-2/IL-15, IL-12/IL-15(R&D 시스템즈)를 포함하였다.

[0403] 자극된 T 세포 상에서 PVRIG 발현을 연구하기 위해, CD4+ 또는 CD8+ 마이크로비드(밀테니 바이오텍)를 이용하여 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 단리시켰다. T 세포 배지(RPMI + 10% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 페니실린/스트렙토마이신, 비필수 아미노산, 피루브산나트륨)에서 다양한 활성화 조건의 존재 하에 3일 동안 단리 세포를 배양시켰다. 단리시킨 T 세포를 자극하기 위해 사용한 조건은 특정 표현형(예를 들어 Th1, Th2, Th17 및 T 조절 표현형)에 대해 T 세포를 유도하는 IL-2 또는 사이토카인 칵테일에 의한 인간 다이나비드 자극(CD3/CD28 항체에 결합된 비드, 라이프 테크놀로지즈)을 포함한다. Th1 유도 사이토카인은 재조합 IL-12(R&D 시스템즈) 및 항-IL-4 중화 항체(바이오레전드(Biolegend))이다. Th2 유도 조건은 재조합 IL-4(R&D 시스템즈) 및 항-IFN-감마 중화 항체(바이오레전드)이다. Th17 유도 조건은 재조합 IL-6(R&D 시스템즈), TGF-베타(R&D 시스템즈), IL-23(R&D 시스템즈) 및 항-IL-4 및 항- IFNγ 중화 항체이다. T 조절 유도 조건은 재조합 TGF-베타 및 IL-2, 및 항-IL-4 및 항- IFNγ 중화 항체이다.

[0404] 대안적으로, 활성화된 T 세포를 또한 3일 동안 스타필로코커스 장독소 B(staphylococcal enterotoxin B: SEB) 항원(리스트 바이올로지컬 래버러토리즈(List Biological Laboratories))과 함께 전체 자극된 PBMC 배양물에서 또는 혼합된 림프구 반응(MLR)에서 분석하였고, 여기서 CD4+ T 세포는 2 또는 5일 동안 동종이계 수지상 세포와 함께 공동 배양시킨다.

[0405] 인간 분극 단핵구의 FACS 분석: 분극된 단핵구로부터 유래된 수지상 세포 상에서 PVRIG 발현을 평가하였다. 이 예에서, 제조업자의 설명서에 따라 로세트셉(RosetteSep) 인간 단핵구 농축을 이용하여 CD14+ 세포를 농축하였다. After CD14+ 세포 농축 후에, RPMI + 10% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 페니실린/스트렙토마이신, 비필수 아미노산, 피루브산나트륨, 및 베타-머캅토에탄올 중에서 4일 동안 GM-CSF(R&D 시스템즈) 및 IL-4 (R&D 시스템즈)와 함께 배양 시 단핵구는 수지상 세포로 분극화되었다.

[0406] qPCR에 의한 인간 세포주 및 백혈구의 RNA 발현 분석: qPCR에 의해 RNA 발현에 대해 평가한 세포주는 Jurkat, CA46, Daudi, Raji, 및 expi 293 세포였다. Jurkat, CA46, Raji 및 Daudi 세포를 RPMI 배지 + 10% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 비필수 아미노산, 피루브산나트륨, 및 페니실린/스트렙토마이신에서 배양시켰다. Expi 293 세포를 DMEM + 10% FCS + 글루타맥스 중에서 배양시켰다. OV-90, HepG2, 및 NCI-H441 RNA를 암 세포주 아틀라스(atlas)의 생물정보학 선별에 의해 분석하였다. qPCR에 의해 RNA 발현에 대해 평가한 해당 세포주에 대해, 대수기 성장에서 세포를 채취하고 나서, 1,000,000개 세포를 채취하고, PBS 중에서 세척하였으며, 350ul의 RLT 완충제(퀴아젠(Qiagen)) 중에 용해시켰다. RLT 완충제 중에서 용해시킨 세포를 사용까지 -80℃에서 저장하였다.

[0407] RNA 발현에 대해 평가한 1차 백혈구는 CD56+ NK 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 CD14+ 단핵구였다. 제조업자의 설명서(밀테니 바이오텍)에 따라 인간 CD56+, CD4+, CD8+ 및 CD14+ 양성 선택 키트를 이용하여 세포 집단을 단리시켰다. 분류 후에, 세포를 350㎕의 RLT 완충제 중에서 용해시키고 나서, 사용까지 -80℃에서 저장하였다. 일부 예에서, 활성화된 PBMC 서브세트(상기 약술한 활성화 조건)를 배양물로부터 채취하고 나서, 350㎕의 RLT 완충제 중에서 용해시키고 나서 사용까지 -80℃에서 저장하였다.

[0408] 사용 일에, 제조업자의 설명서에 따라 퀴아젠(Qiagen) 미니 키트를 이용하여 용해 세포로부터 RNA를 생성하였다. 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems) 고용량 cDNA 역전사 키트를 이용하여 cDNA를 생성하였다. cDNA를 이용하는 qPCR을 태그먼(Taqman) 프라이머(써모피셔(ThermoFisher)) 및 어플라이드 바이오시스템즈 태그먼 고속 진행 마스터믹스를 이용하여 수행하였다. 사용한 PVRIG 프라이머 세트는 태그먼 카탈로그 번호: Hs04189293_g1이었다. 사용한 베타-액틴 하우스키핑 프라이머 세트는 카탈로그 번호: Hs01060665_g1이었다. Ct 값을 정량화함으로써 전사체의 발현을 평가하였고, 2(-ΔΔCt) 방법에 의해 상대적 발현을 계산하였다. 어플라이드 바이오시스템즈 스텝 원 플러스(단계 One Plus) 기기 상에서 데이터를 획득하였다.

[0409] 사이노몰거스 PVRIG 조작된 과발현 세포의 FACS 분석: 다음의 세포주를 사용하여 항-인간 PVRIG 항체의 사이노몰거스 PVRIG(cPVRIG)(expi 모 세포 및 expi cPVRIG 과발현 세포)와의 교차 반응성을 평가하였다. 이들 세포를 DMEM + 10% 소 태아 혈청 + 글루타맥스에서 배양하였다. Neon 형질감염 시스템을 이용하여 cPVRIG DNA 모 expi 세포 내로 cPVRIG DNA를 전기천공함으로써 expi cPVRIG 일시적 과발현 세포를 생성하였다. FACS 분석을 위해, 형질감염 후 1 내지 3일에 expi cPVRIG 세포를 사용하였다. 대수 성장기에 모 expi 세포를 채취하였다. 각각의 유형의 웰 당 50,000 내지 100,000개의 세포를 96웰 플레이트에 파종하였다. 항-인간 PVRIG 항체(hIgG1) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서, 또는 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 100㎍/㎖로 시작해서 8지점 연속 적정으로 첨가하였다. 1:3 또는 1:3.3배 연속 희석으로서 연속 적정을 수행하였다. FACS 칸토 II를 이용하여 데이터를 획득하고 나서, FlowJo 및 Prism 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[0410] 나이브 1차 사이노몰거스 원숭이 백혈구의 FACS 분석: 발현 분석 전에 24시간보다 길지 않게 끌어낸 신선한 혈액으로부터 1차 사이노몰거스 원숭이(사이노) 백혈구를 얻었다. 바이오클레메이션사(Bioreclamation)로부터 혈액을 공급받았다. 사이노 PBMC 상의 PVRIG의 단백질 발현을 평가하기 위해, 인간 항-PVRIG 항체를 포함한 주요 면역 서브세트에 대한 항체 칵테일을 설계하였다. 항- 인간 PVRIG 항체(hIgG1) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서 첨가하였다.

[0411] 간략하게, 사전 Fc 수용체 차단 및 생/사멸 염색 시 $5x10^5$ 내지 $1x10^6$개 세포/웰에서 파종한 PBMC에 항체 칵테일 혼합물을 첨가하였다. 항체 칵테일을 얼음 상에서 30분 내지 1시간 동안 PBMC와 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, PBMC를 세척하고 나서, FACS 칸토 II를 이용하여 FACS에 의해 데이터를 획득하였다. 프리즘 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다. 분석한 면역 서브세트는 CD16+ 림프구, CD14+/CD56+ 단핵구/골수성 세포 및 CD3+ T 세포를 포함한다.

[0412] 1차 사이노몰거스 원숭이 백혈구의 RNA 발현 분석: RNA 발현에 대해 평가한 1차 백혈구는 CD56+, CD16+ 및 CD56-/CD16-서브세트였다. 제조업자의 설명서(밀테니 바이오텍)에 따라 비-인간 영장류 CD56 및 CD16 양성 선택 키트를 이용하여 세포 집단을 단리시켰다. 세포 분류 후에, 세포를 350㎕의 RLT 완충제 중에서 용해시키고, 사용까지 -80℃에서 저장하였다.

[0413] 사용일에, 제조업자의 설명서에 따라 퀴아젠 미니 키트를 이용하여 용해된 세포로부터 RNA를 생성하였다. 어플라이드 바이오시스템즈 고용량 cDNA 역전사 키트를 이용하여 cDNA를 생성하였다. cDNA를 이용하는 qPCR을 태그먼 프라이머(써모피셔) 및 어플라이드 바이오시스템즈 태그먼 고속 진행 마스터믹스를 이용하여 수행하였다. 사이노 PVRIG를 검출하기 위한 프라이머의 두 세트는 콤푸겐 USA 인코포레이티드(Compugen USA, Inc)에 의해 설계되었고, 젠스크립트(Genscript)에 의해 제작되었다. 서열 및 프라이머 코드는 하기와 같다:

[0414] 프라이머 세트 1

[0415] 정방향: CTTGTGTTCACCACCTCTGG

[0416] 역방향: TGTTCTCATCGCAGGAGGTC

[0417] 프라이머 세트 2

[0418] 정방향: TTGGCTGTGGATACCTCCTT

[0419] 역방향: ATAAGGGTCGTGGAGAGCAG

[0420] 하우스키핑을 위해 베타-액틴 프라이머를 사용하였고, 사용한 프라이머 세트는 태그먼 카탈로그 번호: Mf04354341_g1이었다. Ct 값을 정량화함으로써 전사체의 발현을 평가하였고, 상대적 발현을 $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ 방법에 의해 계산하였다. PVRIG 프라이머 및 베타-액틴 프라이머를 이용하여 생성한 생성물은 또한 2.5% 아가로스 겔을 이용하여 전통적인 RT-PCR에 의해 분석한 크기였다. 어플라이드 바이오시스템즈 스텝 원 플러스 기기를 이용하

여 qPCR 데이터를 획득하였다.

[0421] 결과

[0422] PVRIG 항체는 과발현 세포 상에서 PVRIG를 인식한다: PVRIG에 특이적인 항체를 선별하기 위해, 본 발명자들은 PVRIG를 과발현시키도록 조작된 HEK 세포주에 결합하도록 파지 캠페인으로부터 생성된 항체의 능력을 평가하였다. 인간 IgG1에 대한 재형식화 시 이 캠페인으로부터의 대다수의 항체는 친화도를 달리 하였다고 하더라도, HEK hPVRIG 세포에 결합되었다. 더 나아가, 이들 항체 중 대다수는 또한 HEK 모 세포주에 대한 낮은 배경 결합을 나타내었는데, 이는 PVRIG에 대해 높은 특이성을 나타낸다. 도 27은 PVRIG 항체의 특이성의 일 예를 나타낸다. 이 파지 캠페인에서 생성된 대조군에 비해 HEK hPVRIG 세포에 대한 항체의 모든 결합 특징의 요약을 도 31에 나타낸다.

[0423] 인간 PVRIG RNA는 암 세포주 범위에서 발현된다: 항체에 의한 PVRIG 단백질 발현을 평가하기 위해 사용할 수 있는 세포주를 초기에 선별하기 위해, 본 발명자들은 생물정보학에 의해 평가된 바와 같이 PVRIG RNA에 대해 높은 세포주에 대한 암 세포주 아틀라스를 시험하였다. 본 발명자들은 본 발명자들이 qPCR 분석에 의해 입증하도록 선택한 PVRIG RNA에 대한 고 발현자인 용이하게 상업적으로 접근 가능한 4가지 세포주를 발견하였다. 이들 세포주는 Jurkat, CA46, Raji 및 Daudi였다.

[0424] qPCR 분석을 수행하였을 때, 본 발명자들은 생물정보학 분석과 일치되는 모두 4가지의 세포주에서 PVRIG RNA를 검출하였다(도 28). 음성 대조군으로서, 본 발명자들은 상대적으로 낮은 PVRIG RNA 발현을 갖는 expi 세포를 포함하였다.

[0425] 인간 PVRIG RNA는 T 세포 및 NK 세포에서 발현된다: 본 발명자들의 항체에 의해 검출한 바와 같은 PVRIG 단백질에 대해 양성이 될 가능성이 있는 서브세트에 대해 PBMC를 초기에 선별하기 위해, 본 발명자들은 주요 PBMC 서브세트를 분류하고 나서, qPCR에 의해 PVRIG RNA 발현을 시험하였다. CD56+ NK 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 및 CD14+ 단핵구에서 PVRIG RNA 수준을 Jurkat, HEK 모 세포 및 HEK hPVRIG 세포주에서의 수준와 비교하였다. 도 29에 나타낸 바와 같이, HEK GFP 세포에 대해 정규화될 때, PVRIG RNA는 가장 높게 검출되었고, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 CD56+ NK 세포에서 50배까지 더 높았다. 도 28와 유사하게, Jurkat 세포는 또한 양성 발현을 나타내었다. 대조적으로, CD14+ 단핵구는 HEK GFP 세포에 비해 더 높은 PVRIG 발현을 나타내지 않았는데, 이는 매우 낮은 PVRIG RNA 발현을 나타낸다.

[0426] 나이브 PBMC를 분석하는 것에 추가로, 선택 집단(효과기 림프구)을 또한 다양한 자극 조건 하에 활성화시키고 나서, PVRIG RNA의 발현을 평가하였다. 더 구체적으로는, 자극 사이토카인의 다양한 조합에 의해 NK 세포를 활성화시킨 반면, T 세포를 분극 사이토카인과 함께 또는 없이 인간 활성체 다이나비드 또는 스타필로코커스 장독소 B(SEB)를 이용하여 다클론성으로 활성화시켰다. 도 30A 및 도 30B에서 나타낸 바와 같이, PVRIG RNA 발현은 다양한 자극 조건 시 NK 세포와 T 세포 둘 다에서 일시적으로 증가되었고, 이 정도는 개개 공여자에 의존한다. 더 구체적으로는, 도 30a는 나이브 및 활성화된 CD4 T 세포 및 NK 세포에서 PVRIG RNA 발현을 나타낸다. 도 30b는 나이브 및 활성화된 CD8 T 세포에서 PVRIG RNA 발현을 나타낸다.

[0427] PVRIG 항체는 나이브 및 활성화된 1차 면역 서브세트에서 가장 우세하게 NK 세포 상의 PVRIG 단백질을 인식한다: 나이브 및 활성화된 PBMC 서브세트에서 PVRIG RNA 발현의 RNA 발현 패턴을 확인할 때, 본 발명자들은 단백질 발현을 평가하기 위한 PVRIG 항체의 본 발명자들의 패널을 사용하였다. 본 발명자들은 나이브 PBMC 서브세트에서 PVRIG 발현을 처음에 평가하였다. 고수준의 PVRIG를 나타낸 집단은 NK 세포였다. CD4+ 및 CD8+ T 세포는 저수준의 PVRIG를 나타낸 반면, B 세포 및 단핵구는 검출 가능한 발현이 없었다. 본 발명자들의 항체에 의해 검출한 바와 같은 NK 세포 및 CD8+ T 세포 상의 발현의 요약을 도 32에 나타낸다. 다른 소수의 서브세트는 또한 PVRIG 발현을 나타내고, 비통상적인 T 세포, 예컨대 NKT 세포 및 γδ T 세포를 포함하였다. PBMC 서브세트 상의 발현 패턴은 본 발명자들이 공급하고 분석한 모든 공여자에 걸쳐 매우 유사하였다.

[0428] 다양한 자극 조건(다클론성 시뮬레이션, 사이토카인 자극 및 MLR을 포함) 후에 PVRIG 단백질을 평가하였을 때, NK 세포 및 CD4+ 및 CD8+ T 세포를 포함하는 임의의 PBMC 서브세트 상에서 PVRIG의 강한 상향조절은 없었다. 더 나아가, GM-CSF 및 IL-4와 함께 수지상 세포에 대해 시험관 내에서 분극된 단핵구는 비-분극 단핵구 상에서 보인 것과 일치되는 검출 가능한 PVRIG 발현을 나타내지 않았다.

[0429] PVRIG는 PVRIG 항체의 비율에 따라 세포주 상에서 검출된다: PVRIG 단백질 발현을 위한 PBMC 선별에 추가로, 본 발명자들은 그것이 또한 암 세포주 상에서 발현되는지의 여부를 이해하기를 원하였다. RNA 발현에 의해 동정한 양성 세포주를 이용하여(도 28), 본 발명자들은 그들이 본 발명자들의 하우스키핑 유전자에 비해 가장 낮은 절

대 Ct 값을 나타내기 때문에 Jurkat 및 CA46 세포 상에서 본 발명자들의 항체를 선별하도록 선택하였다. 본 발명자들은 또한 OV-90, NCI-H441 및 HepG2를 포함한 본 발명자들의 항체의 특이성을 추가로 입증하기 위해 음성 세포주의 범위를 선택하였다. 본 발명자들의 항체의 비율은 Jurkat 및 CA46 세포 상에서 PVRIG 단백질 발현을 검출하였지만(도 31), 음성 세포주 상에서는 검출하지 못하였다. Jurkat 및 CA46 상의 PVRIG 검출의 예를 대표적인 항체인 CPA.7.021를 이용하여 도 33에 나타낸다. 주카트 및 CA46 상의 발현은 서로에 대해 완전하게 되었고, 발현 강도는 두 세포주에 걸쳐 유사하였다.

[0430] PVRIG 항체는 expi 세포 상에서 일시적으로 발현된 사이노몰거스 PVRIG를 검출한다: 사이노몰거스 원숭이에서 약학적 연구를 위한 본 발명자들의 항-인간 PVRIG 항체의 전임상 적합성을 평가하기 위해, 본 발명자들은 본 발명자의 항체가 사이노몰거스 PVRIG(cPVRIG)와 교차 반응할 수 있는지의 여부를 이해하기를 원하였다. 본 발명자들의 항체의 비율은 expi 세포로 일시적으로 형질감염된 cPVRIG를 검출할 수 있었다(도 29). 음성 염색을 수득한 항체(CPA.7.021) 및 양성 염색을 수득한 항체(CPA.7.024)의 예를 도 34에 나타낸다.

[0431] PVRIG RNA는 사이노몰거스 PBMC에서 검출된다: 사이노 PBMC 상에서 PVRIG 단백질의 평가 전에, 본 발명자들은 처음에 사이노 PBMC 서브세트에서 PVRIG RNA 발현 프로파일을 결정하기를 원하였다. cPVRIG 프라이머 세트가 존재하지 않았기 때문에, 본 발명자들은 cPVRIG 유전자 상에서 두 별개의 부위에 보내진 2개의 세트를 설계하였다. 하나의 프라이머 세트는 cPVRIG의 X2 변이체에 대해 특이적인 반면, 다른 세트는 X1과 X2 변이체 둘 다를 선별할 수 있었다. 도 35에 나타낸 바와 같이, 프라이머 세트는 둘 다 서로 비교할 때 cPVRIG RNA를 유사한 수준으로 검출할 수 있었다. 더 나아가, 인간 PBMC와 달리, 단핵구에 비해 효과기 림프구(NK 및 T 세포)에서 별개의 PVRIG RNA 서명이 있는 경우, cPVRIG RNA는 평가한 모든 공여자로부터의 모든 PBMC 서브세트에 걸쳐 유사한 수준에서 발현되었다.

[0432] 사이노몰거스 PBMC 상의 PVRIG 단백질 발현은 매우 낮거나 또는 음성이다: 사이노 PBMC에 대한 cPVRIG RNA 프로파일이 확립되면, 본 발명자들은 항-인간 PVRIG 항체의 선택 패널을 이용하여 사이노 PBMC 상에서 cPVRIG 단백질의 존재를 선별하였다. PBMC를 선별하기 위해 선택한 항체는 cPVRIG 일시적 세포에 결합하는 그들의 능력 및/또는 기능적 활성에 기반하였다. 도 36에 나타낸 바와 같이, 본 발명자들은 항체의 범위로부터 CD16+ 림프구 서브세트(NK 세포) 상의 cPVRIG의 저수준의 발현을 검출할 수 있었지만, CD3+ 림프구 서브세트(T 세포)도 CD14+ CD56+ 골수성 서브세트(단핵구)도 검출할 수 없었다. 이 데이터에도 불구하고, 대조군에 대해 양성 검출을 나타낸 해당 항체(검정색 실선으로 나타냄)는 cPVRIG 일시적 세포에 결합할 수 있는 것과 상관 관계가 없었다. 예를 들어, CPA.7.021에 의한 염색 수준은, 그것이 cPVRIG 일시적 세포에 결합하지 않음에도 불구하고, CPA.7.024 보다 더 높았다(도 36 참조).

[0433] 요약 및 결론: 항체 파지 플랫폼을 이용하여, 본 발명자들은 인간 PVRIG 항원에 대해 단클론성 항체를 성공적으로 생성할 수 있었다. 조작된 과발현 세포뿐만 아니라 한 묶음의 암 세포주를 이용하여, 본 발명자들은 본 발명자들의 항체가 PVRIG 항원에 고도로 특이적이고, RNA 발현과 상관 관계가 있는 단백질 발현을 검출할 수 있다는 것을 나타내었다. 인간 PBMC 서브세트의 분석 시, 본 발명자들은 PVRIG 단백질이 NK 세포 상에서 가장 고도로 발현되고,통상적인 CD3+ T 세포 상에서 낮게 발현되고, B 세포 및 골수성 세포 상에서 검출되지 않는다는 것을 나타내었다. 발현은 다양한 자극 조건에 대해 이들 세포를 노출 시 강하게 변하지 않았다. 본 발명자들은 또한 본 발명자들의 항체 패널이 과발현 세포에 대한 그들의 결합을 평가하는 것을 통해 사이노몰거스 원숭이(사이노) PVRIG 항원과 교차 반응한다는 것을 나타내었다. 그러나, 사이노 PBMC에 대한 항체의 이 패널의 낮은 결합 수준, RNA와의 단백질 상관관계의 결여 및 (PBMC에 비해) 과발현 세포에 결합하는 그들의 능력의 부조화의 조합은 사이노 PBMC에 대한 PVRIG 항원이 매우 낮고/음성일 수 있거나, 또는 과발현 세포에 비해 어려운/더 복잡한 형태로 발현된다는 것을 나타낸다.

[0434] **실시예 1**D:

[0435] 건강한 공여자로부터의 PBMC 서브세트 내 PVRIG의 발현: 건강한 공여자로부터의 PBMC 서브세트 내 PVRIG의 발현을 시험하였다(개폐 전략을 도 1a에 나타낸다). 시험 샘플에서, PVRIG는 건강한 공여자 PBMC(n=5)의 CD8+ T 세포(데이터 미제시), CD8α+ γδ T 세포(데이터 미제시), 이중-음성 γδ T 세포(데이터 미제시)상에서 그리고 더 약한 정도로 CD4+ T 세포(데이터 미제시) 상에서 발현하는 것으로 나타났다.

[0436] **실시예 1**E

[0437] 난소암 복수, MSS의 PBL, CRC에서, 휴식 중인 그리고 동종-활성화된 건강한 PBMC에서 PD1, TIGIT 및 HLA-DR과 함께 PVRIG의 공동발현: PVRIG를 난소암 복수 중의 CD8+ T 세포 상에서 TIGIT와 함께 공동발현시킨다(데이터 미

제시). 이 샘플에서, PVRIG 발현의 혼합된 수준을 관찰하였고, 이는 PD-1 발현 수준과 중복된다. 저수준의 HLA-DR은 저수준의 PVRIG 발현과 상관관계가 있었다. 이 특정 실시예에서 CD4+ T 세포 상에서 매우 저수준의 PVRIG가 관찰되었는데, 이는 PD1, TIGIT 및 HLA-DR과 상관관계가 없다는 것을 나타낸다.

[0438] MSS CRC 환자의 PBL에서, PVRIG는 CD8+ T 세포 상에서 TIGIT와 공동 발현된다(데이터 미제시). 이 샘플에서 PVRIG의 낮은 발현 수준이 관찰되었는데, 이는 저수준의 TIGIT 및 HLA-DR과 상관관계가 있었다. 이 환자로부터의 TIL는 표면 PVRIG에 대해 양성으로 염색된 작은 CD8+ 집단을 가졌는데, 이는 또한 PD1 및 TIGIT에 대해 양성이었다(데이터 미제시). 세포내 염색은 PD-1의 발현 패턴을 반영한 우세한 PVRIG 염색을 나타내었는데, 이는 PD1-PVRIG- 및 PD1+PVRIG+인 두 별개의 집단을 나타낸다(데이터 미제시). 세포내 PVRIG+ CD8+ T 세포는 HLA-DR+ 및 TIGIT+와 더 양호한 상관 관계가 있는 것으로 여겨진다. PVRIG는 CD4+ T 세포의 표면 상에서 검출 가능하지 않으며, 소수의 CD4+ 세포만이 PD1+ 집단에서 양성 세포내 PVRIG 염색을 나타내었다. 매우 작은 세포내 PVRIG+ 집단 때문에, PVRIG가 TIGIT 및 HLA-DR과 함께 공동발현되는지의 여부를 결정하는 것은 어렵다.

[0439] 건강한 PBMC에서, CD8 T 세포 상의 PVRIG 염색은 PD-1 및 TIGIT의 발현 패턴을 반영하였는데, 이는 별개의 PD1-PVRIG- 및 PD1+PVRIG+ 집단 및 별개의 TIGIT-PVRIG- 및 TIGIT+PVRIG+ 집단을 나타낸다(데이터 미제시). PVRIG는 CD4+ 세포 상에서 검출되지 않았다. 흥미롭게도, 동종 활성화 후에, CD4+ 상에서 PVRIG 및 PD-1의 공동발현이 관찰되었다(그러나 CD8+ 상에서는 관찰되지 않음)(데이터 미제시).

[0440] 요약하면, PVRIG는 난소암 복수로부터의 CD8+ T 세포 내의 TIGIT, MSS CRC 환자의 PBL 및 PD-1 건강한 공여자의 PBMC와 함께 그리고 건강한 공여자로부터의 동종 활성화된 PBMC의 CD4+ T 세포 내 PD1과 함께 공동 발현하는 것으로 나타났다.

[0441] **실시예 1**F

[0442] 건강한 PBMC 요막관암, 결장직장암, 난소암 복수 및 폐암으로부터의 림프구 집단 상에서 PVRIG의 발현: 결과: CD4+ 및 CD8+ T 세포, NK 세포 상에서 그리고 CD4+ 및 CD8+ NKT 세포 상에서 PVRIG의 발현을 건강한 공여자의 PBMC 및 편도에서 그리고 요막관암, 결장직장암, 난소암 복수, 폐암 및 흑색종으로부터의 TIL에서 분석하였다.

[0443] 건강한 공여자의 PBMC(n=5)에서 그리고 난소암 복수 TIL(n=1)에서, 고수준의 PVRIG 발현을 NK 세포(데이터 미제시) 및 CD8+NKT 세포(데이터 미제시) 상에서 그리고 더 낮은 정도로 CD8+ T 세포(데이터 미제시) 및 CD4+ NKT(데이터 미제시) 상에서 검출하였다. CD4+ T 세포는 또한 일부 PBMC에서 PVRIG에 대해 양성으로 염색되었지만, 그러나 발현 수준은 상당히 낮았다(데이터 미제시).

[0444] **추가로**, PVRIG 발현을 시험한 6개의 결장직장암 TIL 중 2개로부터 CD4+ T 세포 상에서 그리고 폐암 TIL에서(n=3)(데이터 미제시) 그리고 요막관암 TIL(n=1)로부터의 NK 세포 상에서 검출하였다.

[0445] 시험한 샘플 내 TIL의 부재 때문에 흑색종 TIL에서 PVRIG 발현은 검출되지 않았다.

[0446] **실시예 1**G

[0447] 인간 및 마우스 세포주에서 PVRIG를 과발현시키는 추가 조직을 동정하기 위해 추가적인 평가를 행하였다.

[0448] 시약: 인간 PVRIG 태그먼 프로브(라이프 테크놀로지즈) Hs04189293_g1, 카탈로그 번호 4331182, 하우스키핑 유전자(HSKG)에 대한 태그먼 프로브(라이프 테크놀로지즈) 인간 RPL19 Mm 01577060_gH, 인간 HPRT1 Hs02800695_m1, 인간 SDHA Hs00417200_m1, 인간 PBGD Hs00609296_g1, 및 인간 TATA Box Hs00375874_g1. 마우스 PVRIG 태그먼 프로브(라이프 테크놀로지즈) CC70L8H, CC6RN19 커스텀(Custom) 태그먼 프로브. 하우스키핑 유전자(HSKG)에 대한 태그먼 프로브(라이프 테크놀로지즈) 마우스 RPL19: Mm02601633_g1. ABI 태그먼 고속 진행 마스터믹스, 부품 번호 4444557, 어플라이드 바이오시스템. 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection: ATCC) 및 CLS(세포주 서비스(Cell line service))로부터의 상업적 인간 및 마우스 암 세포주를 표 1에 상술한다. RNAeasy 미니 키트(퀴아젠 카탈로그 번호 74014)를 이용하여 인간 및 마우스 세포주로부터 RNA 추출을 수행하였다. 고용량 cDNA 역방향 전사 키트(어플라이드 바이오시스템즈 카탈로그 번호 4368814. 상업적 마우스 다클론성 항-PVRIG Ab MaxPab (B01), 압노바, 카탈로그 번호 H00079037-B01를 이용하여 cDNA를 생성하고 나서, 1:200으로 희석시켰다. 마우스 IgG1, 라이프 테크놀로지즈, 카탈로그 번호 MG100를 1:200으로 희석시켰다. 상업적 마우스 다클론성 항-PVRIG Ab, 시그마사, 카탈로그 번호 SAB1407935, 10㎍/㎖. 크롬 퓨어(Chrom pure) 마우스 IgG, 전체 분자, 잭슨(Jackson), 카탈로그 번호 015-000-003, 10㎍/㎖. 염소 항 마우스-PE, 잭슨, 카탈로그 번호 115-116-146을 1:100으로 희석시켰다. 커스텀 다클론성 래트-항 마우스 PVRIG, 배취 번호 20153456C.1, 알데브론(Aldevron), 10㎍/㎖. 커스텀 래트 총A IgG, 배취 번호 GV20884.1, 알데브론, 10㎍/㎖.

항 염소 래트-PE, 잭슨, 카탈로그 번호 112-116-143을 1:100으로 희석시켰다. AF647에 컨쥬게이팅된 항-인간 PVRIG-CPA.7.024 mIgG1, 10㎍/㎖. AF647에 컨쥬게이팅된 항-인간 PVRIG-CPA.7.050 mIgG1, 10㎍/㎖. AF647에 컨쥬게이팅된 항-인간 PVRIG-CPA.7.005 mIgG1, 10㎍/㎖. AF647에 컨쥬게이팅된 항-인간 PVRIG-CPA.7.002 mIgG1, 10㎍/㎖. A647에 컨쥬게이팅된 시나기스(Synagis) IgG1 컨쥬게이팅된, 10㎍/㎖. AF647에 컨쥬게이팅된 항-인간 PVRIG-CPA.7.021 mIgG1 컨쥬게이팅된, 10㎍/㎖. A647에 컨쥬게이팅된 시나기스 IgG2, 10㎍/㎖. 토끼 다클론성 항 PVRIG Ab, 시그마사, 카탈로그 번호 HPA047497을 1:300으로 희석시켰다. 염소 항 토끼-HRP, 잭슨, 카탈로그 번호 111-035-003을 1:100으로 희석시켰다. 바이오블루(VioBlue), 고정 생존도 염색 450, BD 바이오사이언스, 카탈로그 번호 562247을 1:1000으로 희석시켰다. 인간 트루스타틴(Trustain) FcX, 바이오레전드(Biolegend), 카탈로그 번호 422302. 래트 항 마우스 CD16/CD32 Fc 차단, BD, 카탈로그 번호 553142. 인게니오(Ingenio) 전기천공법 용액, 미루스(Mirus), 카탈로그 번호 MIR50114. 온-타겟플러스(ON-TARGETplus) 인간 PVRIG siRNA - 스마트풀(SMARTpool), 다마콘(Dharmacon), 카탈로그 번호 L-032703-02. 온 타켓 플러스 비표적화 siRNA, 다마콘, 카탈로그 번호 D-001810-01-05. 연구에서 사용한 인간 세포주를 도 54에 나타낸다.

[0449] 전사체 발현. 인간 및 마우스 세포주의 정량적 RT-PCR(qRT-PCR): RNA(1 내지 5㎍) 추출(표 1 및 2에서 상기 상술함)을 제조업자의 프로토콜에 따라 수행하였다. 제조업자의 프로토콜에 따라 cDNA를 제조하였다(20㎕ cDNA 혼합 반응물 중에 1㎍ RNA를 희석시킴). 1:10으로 희석시킨(반응 당 25ng RNA를 나타냄) 상기 기재한 바와 같이 제조한 cDNA를 유전자 특이적 태그먼 프로브(물질 및 방법 1.1 1-4에서 상술)를 이용하여 qRT-PCR 반응을 위한 주형으로서 사용하였다. 퀀트스투디오(QuantStudio) 12k 장치를 이용하여 검출을 수행하였다. 반응이 형광 역치 수준을 달성한 주기(Ct= 역치 주기)를 등록하고 나서, RT 반응에서 상대적 전사체 양을 계산하기 위해 사용하였다. 식 Q=2 ^-Ct을 이용함으로써 절대 양을 계산하였다. 얻어진 상대적 양을 하우스키핑 유전자, mRPL19 또는 hRPL19의 상대적 양에 대해 정규화시켰다.

[0450] 웨스턴 블롯(WB)에 의한 단백질 발현 검출: 인간 세포주에서 인간 PVRIG의 발현을 전체 세포 추출물(암 세포주에 대해 45㎍, 및 과발현 세포주 및 음성 대조군 세포주에 대해 30㎍)을 이용하여 WB에 의해 분석하였다. 상업적 토끼 다클론성 항-인간 PVRIG pAb, 시그마사, 카탈로그 번호 HPA047497을 5% BSA/TBST 중에서 1:300으로 희석시킨 다음, 컨쥬게이팅된 2차 Ab 염소 항-토끼-퍼옥시다제(잭슨, 카탈로그 번호 111-035-003)를 5% 우유 TBST 중에서 1:20,000으로 희석시켰다.

[0451] 유세포분석(FACS)에 의한 단백질 발현 분석: PVRIG 단백질의 세포 표면 발현을 FACS에 의해 분석하였다. 인간 또는 마우스 세포주를 PBS 중에서 1:1000으로 희석시킨 바이오블루(VioBlue) 시약으로 염색하였다. 세포를 15분 동안 실온에서 인큐베이션시키고, 이어서, PBS로 1회 세척하였다. 물질 부문에서 상기 열거한 Fc 수용체 차단 용액과 함께 내인성 단백질 분석을 위한 세포주를 사전 인큐베이션시켰다(2.5㎕/반응의 인간 차단제 및 1㎕/반응의 마우스 차단제를 제조업자의 절차에 따라 사용하였다). 인간 PVRIG 단백질을 검출하기 위해, 세포를 10㎍/㎖ 또는 1:200 농도로(시그마사 Ab에 대해 및 mAb에 대해 또는 압노바 Ab에 대해 각각) 희석시킨 상업적 다클론성 항 인간 PVRIG로 또는 커스텀 단클론성 항-인간 PVRIG mAb(상기 물질 및 방법 부문에서 상술한 Inc 생성) 또는 동일 농도에서 IgG1 아이소타입 대조군 다음에 염소 항 마우스 PE 컨쥬게이팅된 Ab로 염색하였다.

[0452] 마우스 PVRIG 단백질을 검출하기 위해, 10㎍/㎖ 또는 래트 IgG 전체 분자의 농도로 희석시킨 커스텀 래트 다클론성 항-마우스 PVRIG pAb(알데브론) 또는 동일 농도에서 아이소타입 대조군 다음에 1:100으로 희석시킨 당나귀 항 래트-PE 컨쥬게이팅된 Ab와 함께 세포를 염색하였다.

[0453] PVRIG 넉 다운: siRNA의 일시적 형질감염에 의해 내인성 인간 PVRIG의 넉 다운을 수행하였다. 물질 및 방법에서 그리고 제조업자의 절차에 따라 상기 열거한 바와 같이 100 pmol PVRIG siRNA 풀 또는 스크램블 siRNA의 형질감염을 아막사(Amaxa) 뉴클레오펙터 장치 및 미루스(MIRUS) 인게니오 전기천공법 용액을 이용하여 전기천공법에 의해 수행하였다. 형질감염 48시간 후에, qRT-PCR 및 FACS에 의한 추가 분석을 위해 세포를 수집하였다.

[0454] 결과: qRT-PCR에 의한 인간 및 마우스 세포주 내 PVRIG 전사체의 내인성 발현

[0455] 인간 세포주: 인간 세포주 내 PVRIG 전사체(도 54에 열거)의 존재를 입증하기 위해, 상기 물질 및 방법에서 기재한 바와 같이 특정 태그먼 프로브를 이용하여 qRT-PCR을 수행하였다. 도 56에 나타내는 바와 같이, Jurkat(A, B), HUT78(A, B) 및 HL60(B) 세포주에서 상대적으로 고수준을 갖는 태그먼 프로브 Hs04189293_g1을 이용하여 인간 PVRIG 전사체를 관찰한다. THP1, RPMI8226(B) 세포주에서 더 낮은 전사체 수준을 관찰한다. 모든 다른 세포주는 전사체가 매우 낮음 내지는 전혀 없음을 나타낸다.

[0456] qRT-PCR에 의한 마우스 세포주 내 PVRIG 전사체의 내인성 발현: 마우스 세포주 내 PVRIG 전사체(도 55에서

열거)의 존재를 입증하기 위해, 물질 및 방법에서 상기 기재한 바와 같이 특정 태그먼 프로브를 이용하여 qRT-PCR을 수행하였다. 도 57에 나타낸 바와 같이, NIH/3T3, Renca, SaI/N 및 J774A.1(A), 세포주에서 상대적으로 고수준으로 태그먼 프로브 CC70L8H를 이용하여 마우스 PVRIG 전사체를 관찰한다. CT26(A) 및 B-104-1-1(B) 세포주에서 더 낮은 전사체 수준이 관찰된다. 모든 다른 세포주는 매우 낮은 전사체를 나타낸다.

[0457] WB에 의한 인간 세포주 내 PVRIG 단백질의 내인성 발현: 상기 물질 및 방법에 기재한 바와 같이 상업적 항 인간 PVRIG pAb(시그마사, HPA047497)를 이용하여 도 54에서 상술한 바와 같은 다양한 인간 암 세포주 용해물 상에서 PVRIG 단백질의 내인성 발현을 위한 WB 분석을 수행하였다. 양성 대조군으로서, PVRIG를 과발현시키는 안정한 HEK293 세포 풀의 전체 세포를 사용한 한편, 음성 대조군으로서 작용하는 빈 벡터로 세포를 형질감염시켰다. 도 58에 나타낸 바와 같이, 대략 35kD에 대응하는 단백질 밴드를 세포를 과발현시키는 양성 대조군 HEK293에서(레인 2) 뿐만 아니라 Jurkat 세포주에서(레인 3) 검출하였다. 음성 대조군으로서 작용하는 빈 벡터 세포에서도(레인 1) ZR75-1 인간 세포주에서도(레인 4) 인간 PVRIG의 발현은 검출되지 않았다.

[0458] FACS에 의한 인간 및 마우스 세포주 내 PVRIG 단백질의 내인성 발현:

[0459] 인간 세포주: 인간 PVRIG의 세포-표면 내인성 발현을 입증하기 위해, 다양한 인간 세포주(도 54에서 상술)를 상기 물질 및 방법에 기재한 바와 같이 시험하였다. 세포주를 상업적 Ab(압노바)와 함께 P또는 아이소타입 대조군 다음에 2차 염소 항 마우스 PE Ab와 함께 염색하였다. FACS에 의해 분석을 수행하였다. 압노바 항체의 결합을 아이소타입 대조군 결합에 비교하여 Jurkat 인간 암 세포주에서 관찰하였다. 다른 시험 세포주에서 압노바 Ab의 결합은 관찰되지 않았다: 아이소타입 대조군 결합과 비교하여 Capan2 및 ZR75-1에 대해, 다양한 인간 세포주(Jurkat, HUT78, Karpas299 및 NK-YTS) 상에서 시그마사 상업적 Ab를 이용하여 추가적인 FACS 분석을 행하였고, 결합은 Jurkat 세포에서만 관찰되었지만, 다른 세포주에 대해 결합은 관찰되지 않았다(데이터 미제시).

[0460] Jurkat 세포주에서 인간 PVRIG의 내인성 확인을 위한 추가적인 분석을 다양한 단클론성 본 발명의 항체의 결합을 시험함으로써 행하였다. AF647에 컨쥬게이팅된 5가지 항-인간 PVRIG 커스텀 mAb(CPA.7.024, CPA.7.050, CPA.7.005, CPA.7.002 및 CPA.7.021)와 함께 또는 AF647에 컨쥬게이팅된 상대적 아이소타입 대조군과 함께 Jurkat 세포주를 염색하였다. FACS에 의해 분석을 수행하였다. 아이소타입 대조군 발현에 비교하여 CPA.7.021 및 CPA.7.050 단독에 의해 Jurkat 인간 세포주에서 인간 PVRIG의 발현을 관찰하였다. 다른 3개의 mAb를 이용함으로써 Jurkat 세포주 에서 인간 PVRIG에 대한 결합은 관찰되지 않았다.

[0461] 마우스 세포주: 마우스 PVRIG의 세포-표면 내인성 발현을 입증하기 위해, 다양한 마우스 세포주: J774A.1, NIH/3T3, SaI/N 및 Renca(도 55에 상술)를 상기 물질 및 방법에 기재한 바와 같이 시험하였다. 세포주를 커스텀 다클론성 래트 항 마우스 PVRIG Ab(알데브론)와 함께 또는 아이소타입 대조군(알데브론) 다음에 2차 염소 항 래트 PE Ab와 함께 염색하였다. FACS에 의해 분석을 수행하였다. 알데브론 다클론성 Ab에 의한 시험 마우스 세포주 중 하나에서 마우스 PVRIG 단백질에 대한 결합은 관찰되지 않았다(데이터 미제시).

[0462] 인간 세포주 내 인간 PVRIG의 넉 다운: Jurkat 세포주 내 PVRIG 단백질의 내인성 발현을 추가로 확인하기 위해, 물질 및 방법에서 기재한 바와 같이 넉 다운을 위해 인간 PVRIG siRNA 풀을 사용하였다. siRNA 형질감염 48시간 후, qRT-PCR에 의한 그리고 FACS에 의한 추가 분석을 위해 세포를 채취하였다.

[0463] qPCR에 의해 시험한 인간 세포주 내 인간 PVRIG의 넉 다운: 도 59에서 나타낸 바와 같이, 인간 PVRIG siRNA 풀로 형질감염시킨 Jurkat 세포 내 인간 PVRIG 전사체 수준은 물질 및 방법에 기재한 바와 같이 qRT-PCR에 의해 분석한 스크램블 siRNA(좌측 히스토그램 막대)로 형질감염시킨 세포에 비해 상당히 감소된다(우측 히스토그램 막대).

[0464] FACS에 의해 시험한 인간 세포주 내 인간 PVRIG의 넉 다운: 동일한 siRNA 형질감염 세포 내 인간 PVRIG 막 발현의 추가적인 분석을 FACS에 의해 수행하였다. 도 60에 나타낸 바와 같이, 인간 PVRIG 단백질의 막 발현은 스크램블 siRNA로 형질감염시킨 세포(오렌지)에 비해 PVRIG siRNA로 형질감염시킨 세포(CPA.7.021mAb에 대해 녹색 또는 시그마사 Ab에 대해 적색)에서 감소된다. Jurkat 세포주에서 배수 변화(항 PVRIG 대 아이소타입 대조군)는 시그마사 Ab를 이용하여 8배 내지 3.3배로 또는 CPA.7.021 mAb를 이용하여 15.3배 내지 2.8배로 감소된다.

[0465] 이 보고는 인간 및 마우스 세포주에서 RNA 수준에서 그리고 단백질 수준에서 세포주 내 PVRIG 내인성 발현에 대한 예비 데이터를 포함한다.

[0466] 다양한 인간암 세포주를 PVRIG의 내인성 발현에 대해 qRT-PCR, WB 및 FACS에 의해 시험하였다.

[0467] 도 4A 및 도 4B에 각각 나타낸 바와 같이 상업적 다클론성 Ab(시그마사 및 압노바) 및 마우스 단클론성 Ab(Inc)를 이용함으로써 Jurkat 세포주에서 인간 PVRIG의 세포 표면 발현을 관찰하였다. 이들 관찰은 도 1A 및 도 1B에 나타낸 바와 같이 RNA 전사체 수준에 대해 그리고 도 3에 나타낸 바와 같이 WB 결과에 대해 상관 관계가 있다.

[0468] Jurkat 세포주 내 내인성 인간 PVRIG의 추가적인 확인을 도 5에 나타낸 바와 같이 PVRIG siRNA 형질감염 후 RNA 전사체의 분명한 감소를 확인하는 넉 다운 실험에 의해 행하였고, 또한 상업적 Ab에 의해 그리고 단클론성 Ab에 의해 도 6에 나타낸 바와 같이 Jurkat 세포주 내 단백질 세포 표면 발현에서 감소를 관찰하였다.

[0469] PVRIG의 내인성 발현을 위해 qRT-PCR 및 FACS에 의해 다양한 마우스 세포주를 시험하였다. 전사체 수준에서, PVRIG의 존재는 도 2A 및 2B에 나타낸 바와 같이 J774A.1, NIH/3T3, SaI/N 및 Renca 세포주에서 관찰되었다. 이들 시험 세포주에서 마우스 PVRIG의 막 발현은 관찰되지 않았지만, 다클론성 Ab(알데브론)에 의해서는 검출되었다(데이터 미제시). 도 61 및 도 62는 이 보고에 기재된 발견의 요약을 나타내며, 넉 다운에 의해 확인된 qPCR과 FACS 간의 상관관계를 나타내는 세포주를 강조한다.

[0470] **실시예 1H**

[0471] 이 실험의 목적은 인간 흑색종 샘플로부터 단리되고 흑색종 특이적 항원 및 IL2의 존재 하에 증식된 휴식 중 또는 활성화된 인간(종양 침윤성 림프구) TIL에 대한 PVRIG 단백질의 발현을 평가하는 것이다. 인간 mAb는 인간 PVRIG의 세포외 도메인(ECD)에 대해 생성되었다. FACS 분석에 의해 세포 상에서의 PVRIG의 발현을 시험하기 위해 이들 Ab를 알렉사 플로우르(Alexa flour) 647로 직접 표시하였다.

[0472] 물질 및 방법

[0473] TIL: 이 연속 실험에서, 3가지 흑색종 환자의 절제된 전이로부터 3가지 상이한 종양 침윤성 림프구(TIL)를 사용하였다: 1) TIL-412- HLA-A2-Mart1 특이적; 2) TIL-F4- HLA-A2-gp100 특이적 및 3) TIL-209- HLA-A2-gp100 특이적. 실험 시작의 24시간 전에 인간 TIL(>90% CD8+)를 해동시켰다. 세포를 300 U/㎖의 rhIL2(바이오레전드 509129)로 보충한 12㎖의 TIL 배지(IMDM + 10% 인간 혈청 + 1% 글루타맥스 + 1% 피루브산Na + 1% 비필수 아미노산 + 1% 페니실린-스트렙토마이신) 중에서 해동시켰다. 냉동으로부터 회복시키기 위해 24 시간 동안 세포를 두었다.

[0474] 분석 조건: 회복 후에, TIL을 4가지 상이한 조건에서 시험하였다: 1) 휴식 - 300U/㎖의 IL2(바이오레전드 카탈로그-589106)와 함께, 2) T 세포의 다클론성 활성화에 의해, 1㎍/㎖의 플레이트 결합된 항 CD3 항체(eBioscience 클론 OKT3, 카탈로그-16-0037-85) + 2㎍/㎖의 항 CD28 ab(eBioscience 클론 CD28.2 카탈로그-16-0289-85) + 300 U/㎖의 IL2를 이용. 3) Mel888(LIMS ID: CL-216) 흑색종 세포(HLA-A2 음성)와 함께 공동 배양(1:1) 및 4) Mel624(LIMS ID CL-218) 흑색종 세포(HLA-A2 + Mart1/gp100 양성)와 함께 공동 배양(1:1).

[0475] 12시간의 휴식/활성화/공동 배양 후에, PVRIG 발현뿐만 아니라 PVRIG 경로의 다른 구성원 및 다른 표면 마커의 발현에 대해 FACS에 의해 세포를 시험하였다.

[0476] 염색 세포: 12시간 후에 세포를 채취하고 나서, PBS로 2회 세척하였다. 1/1000의 고정 생존도 염색 이플루오르(efluor) 450(BD 호리즌(BD horizon) 카탈로그-562247)으로 보충한 PBS를 이용하여 20분 동안 실온에서 세포를 염색하였다. 염색 후에, PBS로 세포를 2회 세척하고 나서, 1/25의 인간 트루스타인(Truestain) FC-블록(바이오레전드, 422302)로 보충한 FACS 완충제(PBS + 0.5% BSA + 2 mM EDTA + 0.05% 아자이드)를 이용하여 얼음 상에서 15분 동안 염색하였다. FC-차단 후에, 표 1에서 열거한 농도 및 Ab를 이용하여 얼음 상에서 30분 동안 세포를 염색하였다.

[0477]

항체	아이소타입	컨쥬게이팅	제조업자	카탈로그 번호	농도(㎍/㎖)	염색 농도
항-인간 PVRIG - CPA.7.021	인간 IgG2	AF-647	콤퓨젠 인코포레이티드(Compugen - iNC)	CPA.7.021	0.2	5㎍/㎖
인간 IgG2 아이소타입 대조군	인간 IgG2	AF-647	콤퓨젠 인코포레이티드		0.2	5㎍/㎖
CD96	mIgG1	APC	바이오레전드	338410	0.2	4㎍/㎖
PVR	mIgG1	APC	바이오레전드	337618	0.05	1㎍/㎖
PVRL2	mIgG1	APC	바이오레전드	337412	0.1	2㎍/㎖
TIGIT	mIgG1	APC	이바이오사이언스	17-9500-42	0.025	0.5㎍/㎖
DNAM1	mIgG1	APC	바이오레전드	338312	0.1	2㎍/㎖
PD1	mIgG1	AF647	바이오레전드	329910	0.1	2㎍/㎖
CD8	mIgG1	FITC	바이오레전드	300906	0.15	3㎍/㎖

[0478] 염색 후에, 분석을 위해 세포를 세척하고 나서, FACS 완충제 중에서 재현탁시켰다. 보상 비드(BD, 552843)를 이용하여 보상 교정을 행하였다. 상기 항체를 이용하여 30분 동안 한 방울의 비드를 염색하였다. 세포 염색과 동일한 농도를 이용하여 비드 염색을 행하였다. 비드 염색 후에, 표준 절차에 따라 MacsQuant FACS 기기 상에서 보상을 수행하였다. MACSQuant 분석기(밀테니) 상에서 모든 샘플을 획득하였고, 트리 스타 플로우조(Tree Star FlowJo) 소프트웨어(v10.0.8)를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0479] PVRIG를 인간 휴지 TIL 상에서 발현시킨다: 300 U/㎖의 IL2 단독과 함께 12시간 동안 배양시킨 휴지 TIL을 PVRIG 발현에 대해 염색하였고, FACS에 의해 분석하였다. TIL에 대한 개폐 전략: FCS:SSC 그래프에서 크기 및 입상도에 따라 림프구를 처음에 개폐하고, 단일 세포를 FSC-H 및 FSC-A에 따라 개폐하고 나서, 생 세포를 바이오블루(Vioblue):FSC 그래프에서 생존도 염료 염색에 따라 개폐하고, $CD8^+$ 세포를 CD8:FSC 그래프에서 CD8 염색에 따라 개폐하였다. PVRIG의 발현 수준을 히스토그램에서 PVRIG 염색에 따라 플롯팅하였다.

[0480] 인간 TIL 상에서 PVRIG 발현은 항 CD3 + 항 CD28 ab와 함께 활성화 시 하향조절된다: 항 CD3 + 항 CD28 ab + IL2와 함께 12시간 동안 배양시킨 인간 TIL을 PVRIG 발현을 위해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. 시험한 모두 3개의 TIL 표면 상에서 PVRIG 발현은 휴지 TIL에 비해 활성화 시 하향조절된다(데이터 미제시).

[0481] 인간 TIL 상에서 PVRIG 발현은 Mel888과 함께 공동 배양 시 약간 하향조절된다: Mel888 세포와 함께 12시간 동안 공동 배양한 인간 TIL을 PVRIG 발현에 대해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. 시험한 모두 3개의 TIL의 표면 상에서의 PVRIG 발현은 휴지 TIL에 비해 Mel888과 함께 공동 배양 시 약간 하향조절된다.

[0482] 인간 TIL 상에서 PVRIG 발현은 Mel624와 함께 공동 배양 시 하향조절된다: Mel624 세포와 함께 12시간 동안 공동 배양한 인간 TIL을 PVRIG 발현에 대해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. 시험한 모두 3개의 TIL의 표면 상에서의 PVRIG 발현은 휴지 TIL에 비해 Mel624와 함께 공동 배양 시 약간 하향조절된다.

[0483] 휴지 TIL 상에서 다른 경로 구성원의 발현: IL2 단독과 함께 12시간 동안 공동 배양시킨 인간 TIL을 CD96, PVR, PVRL2, TIGIT 및 DNAM1의 발현에 대해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. CD96, TIGIT 및 DNAM1을 모두 3가지의 시험 TIL 상에서 발현시킨다. PVR은 모두 3가지의 TIL의 표면 상에서도 발현되지만, 상대적으로 낮은 수준이었다. PVRL2는 임의의 TIL 상에서 검출되지 않는다.

[0484] 항 CD3 및 항 CD28 ab와 함께 활성화된 TIL 상에서 다른 경로 구성원의 발현: 항 CD3 및 항 CD28 ab와 함께 12시간 동안 배양시킨 인간 TIL을 CD96, PVR, PVRL2, TIGIT 및 DNAM1의 발현에 대해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. 항 CD3 + 항 CD28 ab와 함께 활성화 시, CD96는 하향조절되고, PVR은 약간 상향조절되며, TIGIT는 약간 상향조절되고, DNAM1은 마찬가지로 상향조절된다.

[0485] Mel888과 함께 공동 배양시킨 TIL 상에서 다른 경로 구성원의 발현: Mel888 세포와 함께 12시간 동안 공동 배양시킨 인간 TIL을 CD96, PVR, PVRL2, TIGIT 및 DNAM1의 발현에 대해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. Mel888과 함께 공동 배양 시, CD96은 하향조절되고, PVR은 고도로 상향조절되며, TIGIT 및 DNAM1은 하향조절되고, PVRL2는 마찬가지로 약간 유도된다.

[0486] Mel624와 함께 공동 배양시킨 TIL 상에서 다른 경로 구성원의 발현: Mel624 세포와 함께 12시간 동안 공동 배양시킨 인간 TIL을 CD96, PVR, PVRL2, TIGIT 및 DNAM1의 발현에 대해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. 도 1에 따라 개폐 전략을 행하였다. Mel624와 함께 공동 배양 시, CD96는 하향조절되고, PVR은 고도로 상향조절

되며, TIGIT는 안정하거나 또는 약간 상향조절되고, DNAM1은 하향조절되며, PVRL2는 약간 유도된다.

[0487] TIL 상에서 PD1의 발현: IL2 단독과 함께 12시간 동안 배양시키거나 항 CD3 + 항 CD28 ab와 함께 활성화시키거나 또는 Mel888과 함께 또는 Mel624 세포와 함께 공동배양시킨 인간 TIL을 PD1의 발현을 위해 염색하고 나서, FACS에 의해 분석하였다. 도 16 및 도 17에서 알 수 있는 바와 같이, PD1은 휴지 TIL412 상에서만 발현된다. Mel888과 함께 공동 배양 시 PD1 발현의 변화는 주목되지 않았지만, PD1은 Mel624와 함께 공동배양시 또는 항 CD3 + 항 CD28 ab와 함께 활성화 시 모두 3가지 TIL에서 상향 조절된다.

[0488] 요약 및 결론: 시험한 모든 TIL에 대해:

[0489] • 항 PVRIG - CPA.7.021 ab 염색 TIL(2.6배 까지)

[0490] • PVRIG 발현은 항 CD3 + 항 CD28 ab와 함께 12시간의 활성화 시 또는 Mel624와 함께 공동 배양 시(거의 배경 수준까지) 하향조절된다.

[0491] • 휴지 TIL은 CD96, TIGIT 및 DNAM1을 발현시킨다(각각 35, 12 및 79배까지)

[0492] • CD96 발현은 활성화 시(35 내지 대략 11배까지) 또는 부적절한(HLA-A2-) 흑색종과 함께 공동 배양 시 하향조절된다

[0493] • DNAM1 발현은 αCD3/CD28 ab와 함께 활성화 시(79 내지 102배까지) 상향조절되지만, Mel과 함께 TIL의 공동 배양 시 강하게 하향조절된다(8배에 이르기까지).

[0494] • TIGIT 발현은 mel888 세포주와 함께 TIL의 공동 배양 시 약간 하향조절되며, Mel624와 함께 공동 배양 시 또는 항 CD3 + 항 CD28 ab에 의해 활성화 시 약간 상향조절에 의해 안정하였다.

[0495] • PD1 발현은 활성화 시 상향조절된다(0 내지 18배)

[0496] • 흑색종과 함께 TIL 공동 배양 후 고수준의 PVR을 검출하였다(2 내지 18배).

[0497] 휴지 TIL-412는 PD1에 대해 양성 염색을 나타낸다. TIL-F4는 또한 PD1에 대해 약간 양성이지만, TIL-209는 음성이다. 상이한 조건에서 시험한 모든 매개변수의 발현 수준 변화의 요약을 표 2에서 알 수 있다.

표 2

[0498]

	+IL2	+αCD3+αCD28+IL2	+Mel888	+Mel624
PVRIG	1.4 - 2.6	0 - 12	1.3 - 1.7	0 - 1.2
CD96	23 - 35	12.7 - 16	11.7 - 17.6	11.1 - 16.6
TIGIT	5.7 - 12.6	7.8 - 12.5	4 - 7.3	6.1 - 12.5
DNAM1	43 - 79	56 - 100	14 - 20	17 - 25
PVR	1.6 - 1.8	2.6 - 3.2	13.6 - 18	11 - 17
PVRL2	0	0	1.4 - 2.3	1.2 - 1.8
PD1	0 - 4.5	2.3 - 18.4	0 - 4.6	2 - 9.3

[0499] **실시예 1I: 휴지 및 활성화된 인간 T 세포 및 TIL 상에서 PVRIG의 발현**

[0500] 본 실시예의 목적은 인간 흑색종 샘플로부터 단리되고, 흑색종 특이적 항원 및 IL2의 존재 하에 증식된 휴지 및 활성화된 인간 단리 1차 CD4+ 및 CD8+ T 세포뿐만 아니라 TIL(종양 침윤성 림프구) 상에서 PVRIG 단백질의 발현을 평가하는 것이었다. 인간 mAb를 인간 PVRIG의 세포외 도메인(ECD)에 대해 생성하였다. FACS 분석에 의해 세포 상에서 PVRIG의 발현을 시험하기 위해 이들 Ab를 알렉사 플로우르 647로 직접 표시하였다.

[0501] 물질 및 방법

[0502] TIL: 이런 일련의 실험에서, 3가지 흑색종 환자의 절제된 전이로부터 2가지 상이한 TIL을 사용하였다:

[0503] TIL-Mart1- HLA-A2-Mart1 특이적

[0504] TIL-209- HLA-A2-gp100 특이적

[0505] 실험을 시작하기 24시간 전에 인간 TIL(>95% CD8+)을 해동시켰다. 300 U/㎖의 rhIL2(바이오레전드 509129)로 보충한 12㎖의 TIL 배지(IMDM + 10% 인간 혈청 + 1% 글루타맥스 + 1% 피루브산Na + 1% 비필수 아미노산 + 1% 페니실린/스트렙토마이신) 중에서 세포를 해동시켰다. 세포를 회복되도록 24시간 동안 두었다.

[0506] 1차 T 세포: 이 일련의 실험에서, 두 상이한 공여자를 사용하였다:

[0507] 공여자 #147로부터의 CD4+ 및 CD8+

[0508] 공여자 #186로부터의 CD4+ 및 CD8+

[0509] 인간 1차 세포(>95% 순도)를 실험 시작의 24시간 전에 해동시켰다. 세포를 300 U/㎖의 rhIL2(바이오레전드 509129)로 보충한 RPMI 완전 배지(RPMI + 10% FBS + 1% 글루타맥스 + 1% 피루브산Na + 1% 페니실린/스트렙토마이신)에서 해동시켰다. 세포를 회복되도록 24시간 동안 두었다.

[0510] 분석 조건: 회복 후에, 1㎍/㎖의 플레이트 결합 항 CD3 항체(BD-파미겐 클론 Ucht-1, 카탈로그-555329), 2㎍/㎖의 항 CD28 ab(이바이오사이언스 클론 CD28.2 카탈로그-16-0289-85) 및 300 U/㎖의 IL2를 이용하는 T 세포의 다클론성 활성화를 이용하여 세포를 활성화시켰다.

[0511] 24시간, 48시간, 72시간 및 144시간 동안 활성화를 수행하였다.

[0512] 염색 세포: 세포를 채취하고 나서, PBS로 세척하였다. 1/1000의 고정 생존도 염색 이플루오르(efluor) 450(BD 호리즌 카탈로그-562247)로 보충한 PBS를 이용하여 10분 동안 실온에서 세포를 염색하였다. 염색 후에, 세포를 PBS로 2회 세척하고 나서, 열거한 농도에서 Ab로 염색하였다.

[0513] 도 65 FACS 완충제(PBS + 0.5% BSA + 2 mM EDTA + 0.05% 아자이드) 중에서 및 열거한 농도로 얼음 상에서 30분 동안

[0514] 도 65. 염색 후에, 세포를 1회 세척하고 나서, 분석을 위해 FACS 완충제 중에서 재현탁시켰다.

[0515] 결과: 두 상이한 공여자로부터의 인간 T 세포 및 TIL을 비처리(휴지) 또는 물질 및 방법에서 기재한 바와 같이 다양한 시점 동안 자극한 다클론성으로 두었다. 활성화된 CD8+, CD4+ T 세포 및 TIL에 대해 나타낸 바와 같이 아이소타입 대조군(FMO)에 비해 각각의 시점에 CD137 및 PD-1의 표면 발현 검출에 의해 세포 활성화 상태를 평가하였다(도 70a, 각각 도 70b 및 도 70c). 예상한 바와 같이, PD-1 및 CD137 발현을 검출하였고, 활성화 시 상승되었다(도 70a, 도 70b 및 도 70c).

[0516] CD4+ 세포(3배)에 비해 CD8+ 세포(6 내지 8배) 상에서 더 높은 발현으로, 휴지 CD4+와 CD8+ T 세포 둘 다에서 PVRIG 발현이 관찰되었고, 활성화 시 감소된다(도 71a, 도 71b 및 도 71c). 활성화의 제3일 내지 제6일에, PVRIG 발현은 도 71에서 알 수 있는 바와 같이 CD8+(4 내지 5배) 및 CD4+(2 내지 3배) T 세포 상에서 증가되었다.

[0517] 추가로, PVRIG 발현은 Mart1 및 209 휴지 TIL 상에서 관찰되었고, 활성화 시 발현은 감소되었다(도 72A, 도 72B 및 도 72C). 활성화 PVRIG 발현의 제3일 내지 제6일은 도 72에서 알 수 있는 바와 같이 활성화의 제1일 내지 제2일에 비해 증가되었다.

[0518] **실시예 2: PVRIG-발현 안정 형질감염체 세포 풀의 생성 및 특성규명**

[0519] 면역에 대한 PVRIG의 효과를 결정하는 데 사용하기 위해, PVRIG 특성규명을 위해 그리고 면역조절 PVRIG 기반 치료제를 동정하기 위해 PVRIG 인간 및 마우스 단백질을 발현시키는 세포주의 재조합 안정성 풀을 생성하였다.

[0520] 물질 및 방법:

[0521] 시약: DNA 작제물:

[0522] 인간 PVRIG 플래그 pUC57

[0523] 인간 PVRIG 플래그 pCDNA3.1

[0524] 인간 PVRIG 플래그 pMSCV

[0525] 재조합 세포:

[0526] HEK293 pCDNA3.1 인간 PVRIG 플래그

[0527] HEK293 pMSCV 인간 PVRIG 플래그

[0528] 상업적 항체:

[0529] 항 PVRIG, 시그마사 카탈로그 HPA047497 - 토끼 다클론성

[0530] 항-PVRIG, 압노바 카탈로그 H00079037-B01 -마우스 다클론성

[0531] PCR 반응 및 PCR 산물의 시퀀싱을 이용하여 마우스 PVRIG의 전장 확인을 행하였다.

[0532] 프라이머의 3개 쌍을 사용하였다(표 3).

표 3. 마우스 전장 확인을 위해 사용한 프라이머 서열

[0533]

프라이머 명칭	서열
200-554_mPVRIG_F	CCACCAACCTCTCGTCTTTC
200-553_ mPVRIG _R	TCATGCCAGAGCATACAG
200-571_ mPVRIG _F	CAGTGCCTCTAACTGCTGAC
200-572_ mPVRIG _R	TCACTGTTACCAGGGAGATGAG
200-549_ mPVRIG _F	CACAGGCTGCCCATGCAAC
200-551_ mPVRIG _R	TGCCTGGGTGCTAGTGAGAG
200-554_ mPVRIG _F	CCACCAACCTCTCGTCTTTC
200-546_ mPVRIG _R	GACCCTGTTACCTGTCATTG

[0534] PCR 반응에 대한 주형으로서, NIH 3T3 세포주의 cDNA 또는 3가지 상업적 cDNA 패널의 혼합물을 사용하였다:

[0535] 1. cDNA 패널 I, 마우스, 바이오체인(Biochain), 카탈로그 번호 C8334501(심장, 뇌, 신장, 간).

[0536] 2. cDNA 패널 II, 마우스, 바이오체인, 카탈로그 번호 C8334502(폐, 췌장, 비장, 골격근).

[0537] 3. cDNA, 클론테크(Clontech), 카탈로그 번호 637301, (뇌, 심장, 7일 태아, 고환, 비장).

[0538] 발현 작제물

[0539] 인간 전사체에 대해 pUC57 벡터 내 코돈 최적화되며, 마우스 전사체에 대해 최적화되지 않고, 포유류 발현 벡터, pcDNA3.1로 또는 pMSCV로 서브클로닝되어 발현 플라스미드를 생성하는 서열을 이용하는 유전자 합성(젠스크립트(GenScript))에 의해 인간 및 마우스 PVRIG-플래그의 전장 클론을 수행하였다.

[0540] pcDNA3.1 내로 서브클로닝되는 인간 PVRIG 서열은 인간 PVRIG 단백질의 제2 메티오닌으로부터 개시되는 반면, pMSCV로 서브클로닝되는 인간 PVRIG 서열은 인간 PVRIG 단백질의 제1 메티오닌으로부터 개시된다.

[0541] - 인간 PVRIG-플래그를 암호화하는 작제물.

[0542] pcDNA3.1을 이용하고, BamI 및 NheI 제한 효소를 이용하여 전장 인간 PVRIG 유전자, 젠스크립트에 의한 합성을 서브클로닝하였다.

[0543] 마우스 PVRIG 단백질을 암호화하는 작제물:

[0544] 마우스 서열을 암호화하는 4가지 작제물을 다음과 같이 젠스크립트(GenScript)에 의해 합성하였다:

[0545] 1. 태그 없이 제1 메티오닌

[0546] 2. 플래그가 있는 제1 메티오닌

[0547] 3. 태그가 없는 제2 메티오닌

[0548] 4. 플래그가 있는 제2 메티오닌

[0549] 합성 유전자를 pCDNA3.1 내로 서브클로닝하였다.

[0550] PVRIG 단백질을 과발현시키는 안정한 형질감염체의 생성

[0551] 얻어진 발현 작제물을 서열에 의해 확인하고, 후속적으로 형질감염 및 이하에 기재하는 바와 같은 안정한 풀 생성을 위해 사용하였다. 발현 작제물에 의해 암호화된 단백질 서열을 도 103에 제시한다.

[0552] 인간 PVRIG-플래그 단백질을 발현시키는 안정한 형질감염체 풀의 생성

[0553] FUGENE 6 시약(로크(Roch), 카탈로그 번호 11-988-387)을 이용하여 pCDNA3.1+ 인간 PVRIG-플래그 플라스미드로 또는 빈 벡터(pCDNA3.1+ 음성 대조군으로서)로 HEK293(ATCC, 카탈로그 번호: CRL-1573) 세포를 형질감염시켰다. 안정한 풀 생성을 위해 제네티신사(Geneticin), G418(깁코사, 카탈로그 번호: 11811-031) 내성 콜로니를 선택하였다.

[0554] 리포펙타민 2000 형질감염 시약(인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그 번호 11668019)을 이용하여 pMSCV-인간 PVRIG로 또는 pMSCV 빈 벡터로 GP2-293 패키징 세포주(클론테크 카탈로그 번호 631458)를 형질감염시켰다. 형질감염의 48시간 후에 비리온을 함유하는 상청액을 수집하고 나서, 다음과 같은 인간 세포주의 감염을 위해 직접 사용하였다:

[0555] 인간 PVRIG를 발현시키는 비리온으로 또는 음성 대조군으로서 pMSCV 빈 벡터 비리온으로 HEK-293(ATCC, CRL-CRL-1573) 세포를 감염시켰고, 퓨로마이신(인비트로젠, 카탈로그 번호: 58-58-2) 내성 콜로니를 안정한 풀 생성을 위해 선택하였다.

[0556] 발현 확인

[0557] 웨스턴 블롯에 의한 발현 확인

[0558] 세포 풀의 전체 세포 추출물(30㎍의 총 단백질)을 웨스턴 블롯에 의해 분석하였다. 음성 대조군으로서, 빈 벡터로 형질감염시킨 안정한 세포 풀의 전체 세포 추출물을 사용하였다. 인간 PVRIG-플래그 검출을 위해, 항-플래그 및 항 PVRIG 항체를 다음과 같이 사용하였다:

[0559] • 마우스 항 플래그 M2-퍼옥시다제, 시그마사, 카탈로그 A8592, TTBS/5% BSA 중에서 1:1000으로 희석시킴;

[0560] • 항 PVRIG, 시그마사 카탈로그 HPA047497- 토끼 다클론성, TTBS/5% BSA 중에서 1:200으로 희석시킴. 이어서, 염소 항 토끼-HRP, 잭슨, 카탈로그: 111-035-003, 5% 우유/TTBS 용액 중에서 1:20,000으로 희석시킴.

[0561] 유세포 분석(FACS)에 의한 발현 확인

[0562] 재조합 안정 풀 내에서 인간 PVRIG 단백질의 세포 표면 발현을 입증하기 위해, $1x10^5$개의 10분 동안 실온에서 세포를 PBS 중에서 1:1000으로 희석시킨 고정 생존도 염색 450(BD, 562247)으로 염색하였다. 1:200으로 희석시킨 마우스 다클론성 항 PVRIG(압노바, 카탈로그 H00079037-B01) 또는 마우스 IgG1 아이소타입 대조군(라이프 테크놀로지즈)을 이용하여, 이어서 세포에 첨가한 다음, 염소 항 마우스-PE(잭슨, 카탈로그 115-116-146)를 이용하여 염색하였다.

[0563] 인간 PVRIG-플래그 단백질을 과발현시키는 HEK293 안정 풀 세포의 결과 발현 확인

[0564] 안정하게 형질감염된 HEK293 세포 풀에서 PVRIG 단백질의 발현을 입증하기 위해, 물질 및 방법에서 기재한 바와 같이 항-플래그 항체 또는 항 PVRIG 항체(압노바)를 이용하여 웨스턴 블롯에 의해 전체 세포 추출물을 분석하였다. 도 24에 나타낸 결과는 인간 PVRIG를 발현시키는 HEK293 세포 풀의 추출물에서 대략 33kDa의 예상된 단백질 크기에 대응하는 밴드를 나타내지만, 빈 벡터에 의해 형질가염된 세포에서는 그렇지 않다.

[0565] PVRIG 단백질의 세포 표면 발현을 입증하기 위해, 물질 및 방법에서 기재한 바와 같이 마우스 항-PVRIG pAb(압노바)를 이용하는 FACS에 의해 PVRIG- 플래그 pCDNA3.1 벡터를 과발현하는 안정하게 형질감염된 HEK293을 분석하였다. 도 25에 제시한 결과는 인간 PVRIG- 플래그(회색)를 안정하게 발현시키는 세포에 대한 마우스 항-PVRIG pAb의 결합이 빈 벡터(밝은 회색)에 의해 형질감염된 세포에 의해 관찰된 것보다 더 높다는 것을 나타낸다.

[0566] **실시예 3: PVRIG-ECD Ig 융합 단백질 생성**

[0567] 마우스 IgG2a의 Fc에 융합된 마우스 PVRIG의 ECD로 구성된 PVRIG mECD-mIg 융합 단백질(도 103 참조)을 12일

동안 안정한 세포 풀을 배양시킴으로써 CHO-DG44 세포 내 프로바이오겐(ProBioGen)(독일)에서 생성한 다음, 세포 채취물의 단백질 A 정제 및 응집물 제거를 위한 분취 SEC 정제를 하였다. 5mM 시트르산Na, 5mM Na/K 인산염, 140mM NaCl, 0.01% 트윈(Tween) pH 5.5 중에서 최종 생성물을 제형화하였다.

[0568] 사용한 발현 벡터는 프로바이오겐의 PBG-GPEX6이었다. PVRIG 유전자는 CMV/EF1 혼성 프로모터 다음에 폴리아데닐화 신호 pA-1에 의해 유발된다. 벡터는 퓨로마이신을 이용하여 형질감염 세포의 선택을 허용하는 퓨로마이신 N-아세틸-트랜스퍼라제 유전자뿐만 아니라 메토트렉세이트(MTX)를 이용하여 형질감염된 세포의 선택을 허용하는 데하이드로폴레이트를 함유한다.

[0569] 힌지에서 S 돌연변이에 대해 C220, C226 및 C229를 보유하는 인간 IgG1의 Fc에 융합된 인간 PVRIG의 ECD로 구성된 PVRIG hECD-hIg 융합 단백질(도 103 참조)은 6일 동안 배양시킨 CHO-3E7 세포 내 일시적 형질감염에 의해 젠스크립트(중국)에서 생성한 다음 세포 채취물의 단백질 A 정제를 하였다. 최종 생성물을 PBS pH 7.2에서 제형화하였다.

[0570] 사용한 발현 벡터는 포유류 발현 벡터 pTT5였고, 이때 PVRIG 유전자는 CMV 프로모터에 의해 유발된다.

[0571] **실시예 4: 인간 PBL 상에서 PVRIG의 발현 및 흑색종 세포주에 대한 PVRIG-Fc의 결합**

[0572] PVRIG는 단일 이론에 의해 제한되는 일 없이, T 세포 상에서 CD28 유사 수용체로서 작용하는 신규한 면역 검사점 단백질이다. 이 연구에서, 인간 말초혈액 림프구 상의 PVRIG의 발현 및 흑색종 세포주에 대한 PVRIG-ECD-Ig의 결합(인간 IgG1에 융합된 인간 PVRIG의 세포외 도메인으로 구성)을 평가하였다.

[0573] **물질 및 방법**

[0574] HLA-A2 내용에서 MART-1 항원을 제시한 3가지 인간 흑색종 세포주(SK-MEL-23, Mel-624 및 Mel-624.38)를 CTL에 대한 표적으로서 사용하였다. HLA-A2를 발현시키지 않는 Mel-888은 음성 대조군으로서 작용하였다.

[0575] 인간 건강한 공여자로부터의 연층(buffy coat)은 텔 하쇼머 혈액 은행(Tel Hashomer Blood Bank)으로부터 얻었다. 말초 혈액 단핵구 세포를 PHA를 이용하여 자극하고 나서, 3일 동안 배양하고, 후속적으로 MSCV-기반 레트로바이러스 벡터(pMSGV1)를 이용하여 형질도입하였다. 형질도입 후에, 추가 5일 동안 림프구 배지(생체 표적 배지, 소 태아 혈청(10%), L 글루타민 페니실린/스트렙토마이신(100개 단위/㎖), IL-2 300 IU)에서 세포를 추가로 성장시켰다.

[0576] PBL 상에서 PVRIG 발현을 평가하기 위해, 5㎍/㎖에서 30분 동안 4℃에서 PVRIG(마우스 다클론성)에 대해 특이적인 항체로 세포를 염색하였다. 세척 후에, 암실 내 30분 동안 4℃에서 FACS 완충제 중에서 FITC 컨쥬게이팅된 염소 항 마우스 mAb(1:250)(인비트로젠, 카탈로그 번호 A10667)를 이용하여 세포를 염색하였다. FACS 완충제 중에서 2회 세척 후에, 사이텍(Cytek) HTS를 이용하여 BD 바이오사이언스 FACS 칼리버(Calibur) 상에서 샘플을 판독하였다.

[0577] 흑색종 세포주, SK-MEL-23, Mel-624, Mel-624.38 및 mel-888에 대한 PVRIG-Ig의 결합을 평가하기 위해, 세포를 F4 형질도입 또는 비형질도입(w/o로 표기) PBL과 함께 공동 배양시키고, 후속적으로 20㎍/㎖의 융합 단백질 PVRIG-Ig HH 배취 #125로 염색하였다. FACS 완충제 중에서 2회 세척 후에, 2차 염소 항-인간 PE(잭슨, 카탈로그 번호 109-116-098)를 이용하여 샘플을 염색하였다.

[0578] 결과

[0579] 1차 인간 백혈구 상에서 PVRIG의 내인성 발현을 평가하기 위해, PBL을 PHA로 자극하고 나서, 후속적으로 빈 벡터를 이용하여 형질도입하고, 항-PVRIG 특이적 항체로 염색하였다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 두 상이한 공여자에서, 항-PVRIG를 이용하는 염색이 아이소타입 매칭 대조군에 대해 관찰된다.

[0580] 흑색종 세포주에 대한 PVRIG의 내인성 발현을 평가하기 위해 그리고 내인성 발현이 항원 특이적 T 세포와 함께 공동 배양에 의해 영향받는지의 여부를 결정하기 위해, F4(gp100 특이적 TCR)를 발현시키거나 또는 발현시키지 않는 PBL과 함께 4가지 상이한 흑색종 세포주(SK-MEL-23, Mel-624, Mel-624.38 및 mel-888)를 공동발현시켰다. 세포를 후속적으로 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 PVRIG의 세포외 도메인으로 구성된 융합 단백질로 염색하였다. 도 12에 나타낸 바와 같이, 모두 4가지 시험한 인간 흑색종 세포주는 PVRIG-Ig에 대한 결합을 나타낸다. 결합 강도는 흑색종 반응성 조작된 T 세포와 함께 공동 배양 후에 T 세포 의존적 활성화에 의해 영향받지 않는다.

[0581] 요약: 본 명세서에 제시된 결과는 PVRIG가 PHA 활성화된 인간 1차 말초혈액 백혈구(PBL) 상에서 발현된다는 것

을 시사한다. 추가로, 본 연구에서 시험한 4가지 흑색종 세포주는 인간 IgG1의 Fc 부분에 융합된 인간 PVRIG의 세포외 도메인으로 구성된 융합 단백질에 결합되는데, 이는 이들 세포주가 PVRIG에 대한 상대를 발현시킨다는 것을 시사한다.

[0582] **실시예 5: 수용체 리간드 동정 및 확인**

[0583] 인간 HEK293 세포에서 개개로 발현된 3559 전장 인간 혈장막 단백질에 대한 PVRIG의 상호작용을 선별하기 위해 세포 마이크로어레이 기법을 이용하는 제1 확인 연구를 수행하였다.

[0584] 3559 전장 인간 막 단백질을 암호화하는 발현 벡터로 스팟팅한 슬라이드 상에서 인간 HEK293 세포를 성장시켰다. 발현 벡터(pIRES-hEGFR-IRES-ZsGreen1)를 슬라이드마다 4회 중복해서 스팟팅하고, 형질감염 효율의 최소 역치가 슬라이드마다 달성 또는 초과된다는 것을 보장하기 위해 사용하였다. 형질감염/발현을 위해 인간 HEK293 세포를 사용하였다. 인간 IgG1에 융합된 PVRIG의 ECD로 구성된 융합 단백질을 세포 고정 후 각각의 슬라이드에 20㎍/㎖로 첨가하였다. 적절한 형광 2차 항체를 이용함으로써 결합 검출을 수행하였다. 2개의 복제물 슬라이드-세트를 선별하였다. 형광 이미지를 분석하고 나서, 이미지퀀트(ImageQuant) 소프트웨어(GE)를 이용하여 (형질감염 효율에 대해) 정량화하였다.

[0585] 단백질 '히트(hit)'는 배경 수준에 비해 상승된 신호를 나타내는 중복 스팟으로서 정의하였다. 이는 이미지퀀트 소프트웨어 상의 격자무늬 이미지를 이용하는 시각적 조사에 의해 달성하였다. 히트는 중복 스팟의 강도에 따라서 '강, 중, 약 또는 매우 약'으로서 분류하였다. 히트를 확인하기 위해, 1차 스크린에서 확인한 히트를 암호화하는 모든 벡터를 새로운 슬라이드 상에 배열하였다. 적절한 음성 대조군에 의해 동일한 슬라이드를 또한 프로빙한 것을 제외하고, 확인/특이성 선별 및 분석을 1차 선별(n=2 복제 슬라이드/샘플)에 대해서와 같이 수행하였다. 추가적으로, 히트를 암호화하는 모든 벡터를 시퀀싱하였다. 모든 1차 히트를 암호화하는 벡터를 시퀀싱하여 그의 동일성을 확인하였다.

[0586] 배경 스크린은 2, 5 및 20㎍/㎖에서 비형질감염 HEK293 세포에 대한 무시할 만한 결합을 나타내었다(도 13). 배경 데이터에 기반하여, 완전한 프로파일링을 위해 20㎍/㎖를 선택하였다. 1차 선별은 다회 중복 히트(클론)를 야기하였고, 대다수는 약한 또는 매우 약한 강도였다. 모든 1차 히트를 확인하였고, 대조군 EGFR-ZsGreen1 벡터를 스팟팅하고 나서, 2회 중복하여 재발현시키고, 확인/특이성 선별을 위해 20㎍/㎖에서 PVRIG로 프로빙하였다.

[0587] 강한 강도를 갖는 단일 특이적 히트(PVRL2)를 확인하였다(도 14). 다른 약한 히트(MAG)는 이후에 시험한 다른 융합 단백질에 결합하는 것으로 나타났는데(데이터 미제시), 따라서 이는 특이적이지 않다는 것을 시사한다. 이들 결과는 뉴 테크놀로지즈 앤드 프론틀러스(New Technologies & Frontlers)의 G. 퀴논(G. Quinones)에 의한 최근 공개된 초록 https://www.yumpu.com/en/document/view/7263720/sunday-december-4-late-abstracts-1-molecular-biology-of-the-/133과 일치된다. PVRL2는 T 세포와 NK 세포 활성화의 조절제인 TIGIT 및 DNAM1에 대한 리간드로서 역할을 하는 것으로 알려져 있다. TIGIT는 종양 세포와 관련된 면역 반응의 저해에서 중요한 역할을 하는 것으로 최근에 보고되었다(Noa Stanietsky, journal of immunology, vol. 106 no. 42, 17858-17863; Robert J Johnston, Cancer cell, Volume 26, Issue 6, p923-937, 8 December 2014). TIGIT와 동일한 상대와의 PVRIG의 상호작용을 나타내는 실시예 5에 제시된 결과는 암 면역 감시를 조절하는 중요한 조절 경로에서 PVRIG의 연루 및 그에 따라 암 치료에 대한 잠재적 표적으로서 PVRIG의 위치를 시사한다.

[0588] 추가적인 확인 연구 2

[0589] 물질 및 방법

[0590] 물질

[0591] Fc 융합 단백질, His-태그 단백질 및 대조군 Ig: 결합 연구를 위해 Fc 융합 단백질 PVRIG-Fc M:M을 사용하였다. 마우스 IgG2a를 아이소타입 대조군으로서 사용하였다. 이 연구에서 사용한 다른 상업적 마우스 단백질은 PVRL2-his(R&D, 3869-N2) 및 PVRL2-his(Sino Biological, 50318-M08H)이었다.

[0592] 세포: HEK293 과발현(OX) 마우스 PVRIG 및 PVRIG-FLAG를 생성하고(각각 RC-287 및 RC-286), 이들 세포에 대한 PVRL2의 결합을 빈 벡터(EV)(RC-83)를 발현시키는 HEK293 세포와 비교하였다. HEK293 OX 마우스 PVRL2 스플라이스 변이체 1 및 2(sv1 및 sv2)를 생성하였고(각각 RC-334 및 RC-335), 이들 세포에 대한 PVRIG의 결합을 EV를 발현시키는 HEK293 세포에 비교하였다. PVRIG와 PVRL2 사이의 상호작용을 연구하기 위해 B16-F10 세포(CL-161, mPVRL2를 내인성으로 발현시키는 마우스 피부 흑색종 세포)를 또한 사용하였다.

[0593] **항체**: PVRL2의 검출을 위해 항-마우스 PVRL2-PE Ab(R&D, FAB3869P, 25㎍/㎖, 1:100)를 사용하였다. 래트

IgG2A-PE(R&D, IC006P, 25㎍/㎖, 1:100)를 아이소타입 대조군으로서 사용하였다. 항-마우스-PE(잭슨 이뮤노리서치(Jackson Immunoresearch), 115-115-206, 0.5mg/㎖, 1:200) 및 항-his Ab(에이비캠(Abcam), ab72467, 0.1mg/㎖, 1:300)를 사용하여 재조합 단백질의 결합을 검출하였다. HEK293 OX 마우스 PVRIG-FLAG 상에서 PVRIG 발현의 검출을 위해 항-DYKDDDDK 태그(항-FLAG) Ab(바이오레전드, 637302, 0.5mg/㎖, 1:300)를 사용하였다. PVRIG 표지를 위해, 알렉사 플루오르(Alexa Fluor)(등록상표) 647 항체 표지 키트(몰레큘러 프로브, A-20186)를 제조업자의 프로토콜에 따라 사용하였다. PVRIG의 바이오틴일화를 위해, 제조업자의 프로토콜에 따라 DSB-X(상표명) 바이오틴 단백질 표지 키트(몰레큘러 프로브, D-20655)를 사용하였다. 스트렙타비딘-PE(SA-PE)(잭슨 이뮤노리서치(Jackson Immunoresearch), 016-110-084, 0.5mg/㎖, 1:300)에 의해 바이오틴일화된 PVRIG를 검출하였다.

[0594] 방법

[0595] 과발현(OX) 마우스 PVRL2를 과발현시키는(OX) 안정한 HEK293 세포에 대한 또는 B16-F10 세포에 대한 마우스 PVRIG-Fc 결합의 FACS 분석: HEK293 세포 OX PVRL2(sv1 또는 sv2) 또는 B16-F10 세포를 PBS 중에서 10^6개 세포/㎖로 현탁시켰다. 각각 1㎖의 세포에 대해, 1㎕의 생존도 염색 저장 용액(BD 호리즌 고정 생존도 염색(BD Horizon Fixable Viability Stain 450), 카탈로그 562247, BD 바이오사이언스)을 첨가하였다. 10분 동안 실온에서 빛으로부터 보호하여 세포를 인큐베이션시켰다. 이어서, 세포를 PBS로 2회 세척하고 나서, Fcɣ-수용체를 차단하기 위해 실온에서 15분 동안 FACS 완충제(2% FBS 및 0.5mM EDTA로 보충한 PBS) 중에서 1:50 인간 TruStain FcXTM (BioLegend 422302)의 존재 하에 $3x10^6$개 세포/㎖로 현탁시켰다. 세척 없이, 이어서, $1x10^5$개 세포/웰을 96-웰 V-형 플레이트(코스타(Costar) #3357)에서 플레이팅하였다. PVRL2의 발현을 항-PVRL2 항체(상기 참조)에 의해 시험하였다. 세포에 대한 PVRIG-Fc의 결합을 일반적으로 60㎍/㎖에서 또는 몇몇 농도로, 다양한 배취를 이용하여 시험하였다(상기 참조). 세포를 40분 동안 실온에서 항체 또는 PVRIG-Fc와 함께 인큐베이션시키고, 이어서, 1회 세척하였다. 2차 항체(항-마우스-PE)를 실온에서 15분 동안 첨가하고 나서, 세포를 2회 세척하고, MACSQuant(등록상표) FACS 분석기(밀테니 바이오텍)에 의한 분석 다음에 Flow-Jo 10 소프트웨어를 이용하는 데이터 분석에 의해 취하였다.

[0596] 마우스 PVRIG를 과발현시키는(OX) 안정한 HEK293 세포에 대한 마우스 PVRL2-his 결합의 FACS 분석: 항-플래그 항체를 이용하여 PVRIG 수준을 시험하였다. 항-his 항체에 의해 PVRL2-his 결합을 모니터링하였다. 상기 기재한 바와 같이 FACS 분석을 수행하였다.

[0597] 비아코어(Biacore)에 의한 마우스 PVRIG/PVRL2 상호작용의 생물리학적 SPR 분석: 바르-일란 유니버시티(Bar-Ilan University)에서 비아코어 T100 SPR 생체분자에서 마우스 PVRIG와 PVRL2 사이의 상호작용을 분석하였다. 아세트산염 완충제 pH 4.0에서 단백질을 100nM로 희석시키고 나서, 표준 아민 결합 화학을 이용하여 CM5 시리즈 S 비아코어의 독특한 유동 세포에 공유 결합시켰다. EDC-NHS를 이용하여 표면을 활성화하고 나서, 이후에 1M 에탄올아민(pH 8.5)의 주사에 의해 차단시켰다. 실행 완충제는 10mM 헤페스(Hepes) pH 7.3, 150mM NaCl, 3mM EDTA 및 0.05% 트윈-20(HBS-EP+)이었다. 최종 고저 수준은 대략 1000RU였다. 분석물로서 사용한 단백질을 2500nM, 500nM 및 100nM로 희석시켰다. 각각의 실행에서, 하나의 관은 기준을 위해 실행 완충제만을 함유하였다. 각각의 실행 후에, 20㎕/초로 30초 동안 4M MgCl2를 이용하는 재생 단계를 수행하였다.

[0598] **결과**

[0599] PVRL2 sv1을 과발현시키는(OX) HEK293 세포에 대한 마우스 PVRIG의 결합: 마우스 PVRIG와 마우스 PVRL2 사이의 상호작용을 확인하기 위해, 본 발명자들은 PVRL2를 과발현(OX)시키는 세포에 대한 PVRIG-Fc의 결합을 처음에 시험하였다. PVRL2 sv1을 과발현(OX)시키는 HEK293에 대한 PVRL2 발현 수준은 특이적 항-마우스 PVRL2 항체를 이용하여 결정하였다. 마우스 PVRL2 발현은 빈 벡터를 발현시키는 HEK293 세포에 비해 10배 더 높았다(데이터 미제시). PVRIG-Fc의 4개 배취를 PVRL2 OX 세포에 대한 결합에 대해 시험하였다. 모든 PVRIG-Fc 배취는 빈 벡터 세포에 비해 PVRL2를 과발현시키는 세포에 대해 6 내지 11배 결합을 나타내었다(데이터 미제시). 바이오틴일화된 그리고 형광 표지된(알렉사 플루오르 647) PVRIG 단백질을 이용하여 PVRL2 OX 세포에 대한 PVRIG-Fc의 결합을 또한 시험하였다. 바이오틴일화된 단백질은 비태그 PVRIG-Fc에 비해 PVRL2 OX 세포에 대해 약간 더 강한 결합을 나타내었지만(데이터 미제시), 형광 표지된 PVRIG는 훨씬 더 낮은 결합을 나타내었다(데이터 미제시). 이들 결과는 PVLR2가 HEK293 세포 OC PVRL2의 막 상에서 검출되고; PVLR2 OX 세포에 대한 마우스 PVRIG-Fc의 결합이 항-마우스 IgG2A 항체에 의해 검출되며; PVLR2 OX 세포에 대한 바이오틴일화된 마우스 PVRIG-Fc의 결합은 PVLR2 OX 세포에 대한 알렉사 플루오르 647-표지 PVRIG-Fc의 결합에 의해 검출된다는 것을 나타낸다.

[0600] PVRIG를 과발현시키는(OX) HEK293 세포에 대한 마우스 PVRL2의 결합: 마우스 PVRIG와 마우스 PVRL2 사이의 상호

작용을 추가로 확인하기 위해, 본 발명자들은 FLAG-태그가 있는 또는 없는 PVRIG를 과발현시키는(OX) 세포에 대한 PVRL2의 결합을 시험하였다. 항-플래그 항체를 이용하여 FLAG-태그가 있는 PVRIG를 과발현시키는 HEK293 세포에 대한 마우스 PVRIG의 막 발현을 확인하였다(데이터 미제시). 예상한 바와 같이, FLAG-태그가 없는 PVRIG를 과발현시키는 HEK293 세포는 항-플래그 항체를 이용할 때 발현을 나타내지 않았다. 항-PVRIG 상청액(알데베론)을 이용하여, 이들 세포는 FLAG-태그가 있는 PVRIG를 과발현시키는 세포에 비해 PVRIG의 더 낮은 발현을 입증하였다. 상업적 마우스 PVRL2 재조합 단백질은 His-태그 단백질로서만 이용 가능하였다. 따라서, 검출을 위한 적절한 항-His 항체 및 조건을 얻기 위해 광범위 교정이 필요하다. 두 상이한 공급원으로부터의 His-태그된 PVRL2를 60㎍/㎖에서 PVRIG OX 세포에 대한 결합에 대해 시험하였고, 빈 벡터를 발현시키는 HEK293 세포에 비해 2-배(데이터 미제시) 및 3 내지 4배(데이터 미제시) 결합을 입증하였다. 즉, his-태그된 마우스 PVLR2는 마우스 PVRIG를 과발현시키는 HEK293에 결합하고, 마우스 PVRIG는 PVRIG를 과발현시키는 HEK293 세포의 막 상에서 발현된다.

[0601] SPR-비아코어를 이용하는 마우스 PVRIG와 마우스 PVRL2 상호작용의 연구: 마우스 PVRIG-Fc와 마우스 His-태그 PVRL2 사이의 상호작용을 평가하기 위해, 단백질을 둘 다 비아코어 칩에 고정시켰다. 고정 후에, 단백질뿐만 아니라 PVRIG-Fc(데이터 미제시)는 둘 다 3가지 농도에서 분석물로서 실행하였다: 2500, 500 및 100nM (PVRIG 배취 #480 및 PVRL2를 분석물로서 2회 실행하였다). 두 단백질 간의 상호작용은 양 방향에서그리고 PVRIG의 배취 둘 다에 의해 검출되었다(데이터 미제시). 복잡한 역학에 기인하여, 정확한 KD는 비아코어 결과로부터 결정할 수 없었다.

[0602] PVRL2 sv2를 과발현시키는(OX) HEK293 세포 및 B16-F10 세포에 대한 마우스 PVRIG의 용량 반응 결합: 상기 나타낸 바와 같이, 마우스 PVRIG OX 세포에 대한 마우스 PVRL2는 상대적으로 낮았다. 마우스 PVRIG와 마우스 PVRL2 사이의 상관관계를 차단할 수 있는 항-마우스 PVRIG 항체를 선별하기 위한 방법을 확립하기 위해, PVRL2 OX 세포에 대한 PVRIG-Fc의 결합을 선택하였다. 첫째로, 마우스 PVRL2를 과발현시키는 세포에 대한 마우스 IgG2A 및 마우스 PVRIG-Fc의 용량 반응 결합 곡선을 생성하고 나서 빈 벡터(EV)를 발현시키는 세포와 비교하였다. 용량 반응을 50㎍/㎖ 내지 0.1㎍/㎖로 2배 연속 희석(1:2)으로 수행하였다. 마우스 IgG2A 결합에서의 차이는 관찰되지 않았으며(데이터 미제시), PVRIG-Fc는 12.5㎍/㎖에서 결합의 포화 및 단백질 농도의 감소와 상관관계가 있는 감소된 결합을 입증하였다(데이터 미제시). PVRIG-Fc에 의해 유사한 결과를 얻었다(데이터 미제시). 이들 결과는 이 결합 분석이 차단 항체의 선별을 위해 고려될 수 있다는 것을 시사한다.

[0603] 또한 항-마우스 PVRIG 항체의 선별을 위한 내인성 시스템을 고려하기 위해, 항-PVRL2 항체를 이용하여 B16-F10 세포 상에서 PVRL2의 발현을 평가하였다. 결과는 PVRL2가 B16-F10 세포 상에서 고도로 발현된다는 것을 나타낸다(데이터 미제시). 따라서, B16-F10 세포에 대한 마우스 IgG2A 및 마우스 PVRIG-Fc의 결합에 대해 유사한 용량 반응 결합 곡선이 생성되었다. PVRL2를 과발현시키는 HEK293 세포에 의해 얻은 결과와 유사하게, 마우스 PVRIG-Fc는 B16-F10 세포에 대한 용량 반응 결합이 12.5㎍/㎖에서 포화에 이르는 한편, 마우스 IgG2A의 결합에서의 변화는 검출되지 않는다는 것을 입증하였다(데이터 미제시).

[0604] 논의 및 결과: 레트로제닉스(Retrogenix)에서 셀 마이크로어레이 기법(Cell Microarray Technology)을 이용하여 인간 PVRL2와의 인간 PVRIG 상호작용을 동정하였다. 또한 이 마우스에서 이 상호작용을 확인하기 위해, 몇몇 접근을 취하였다. 그 중에서, PVRIG 또는 PVRL2 OX 세포, 및 SPR-비아코어를 이용하는 생물리적 측정을 사용한다. 모든 접근은 마우스 PVRIG가 마우스 PVRL2와 상호작용한다는 것을 나타내었다. 그러나, PVRIG를 과발현시키는 세포에 대한 마우스 PVRL2의 결합은 PVRL2를 과발현시키는 세포에 대한 PVRIG의 결합에 비해 상대적으로 낮았다. 이에 대한 이유는 상업적 PVRL2가 단량체 His-태그 단백질로서만 이용가능하고, (PVRIG에 대해서와 같이)Fc-융합 단백질로서는 이용되지 않는다는 사실일 수 있다. 이를 위하여, 커스텀 Fc-융합 마우스 PVRL2는 젠스크립트에서 생성되었다. 그러나, 예비 데이터로부터, 이 단백질에 의해 결합의 약간의 증가만이 관찰되었다(PVRL2-his에 의한 2 내지 3배에 비해 대략 5배). 따라서, 일부 다른 인자는 이런 상대적으로 낮은 결합에 영향을 미칠 수 있다.

[0605] PVRIG를 과발현시키는 세포에 대한 낮은 PVRL2 결합에 기인하여, PVRL2를 과발현시키는 세포에 대한 PVRIG-Fc 결합을 이용하는 항-PVRIG 항체 차단 분석을 확립하도록 결정되었다. 관찰된 용량 반응 곡선에 따라 본 발명자들은 3가지 작업 농도(0.1, 0.2 및 0.4㎍/㎖)를 제안하였다. B16-F10 세포를 내인성으로 발현시키는 PVRL2에 대한 PVRIG의 결합에 의해 얻은 유사한 결과에 따라, 본 발명자들은 다음의 농도(0.2, 0.4, 0.8㎍/㎖)에서 이들 세포에 대해 또한 항체 차단 분석을 수행할 것을 제안하였다.

[0606] PVRIG는 추정된 수용체이며, 따라서, 바람직하게는 항체 차단 분석이 가용성 단백질로서 PVRL2 및 세포상에서

발현된 PVRIG에 의해 수행되어야 한다. 따라서, 또한 이 시스템에서 현재의 형식에서의 차단 활성을 입증하는 항-마우스 PVRIG 항체를 시험하기 위한 것으로 고려되어야 한다.

[0607] 추가적인 확인 연구 3

[0608] 이 연구의 목적은 신규한 면역항암제 표적인 PVRIG의 결합 상대를 확인하는 것이다. 예비 연구는 이들 리간드 중 하나가 PVRL2라는 것을 나타낸다. 이 연구에서, PVRIG 축에서 몇몇 잠재적 리간드에 대한 재조합 PVRIG 단백질의 결합이 ELISA에 의해 연구되었다.

[0609] 프로토콜

[0610] 시약의 목록: PVRIG 단백질에 대한 현재의 문헌은 3가지 잠재적 리간드(PVR (CD155), PVRL2(CD112) 및 PVRL3(CD113))이 있다는 것을 시사한다. PVRIG 수용체에 결합하는 능력을 연구하기 위해, 이들 3가지 리간드를 다음과 같이 상업적으로 공급하였다: PVR 및 시노 바이올로지컬스 인코포레이티드사(Sino Biologicals Inc.)로부터의 PVRL3 및 알앤디 시스템즈(R&D Systems) 및 시노 바이올로지컬스 인코포레이티드(Sino Biologicals Inc)로부터의 PVRL2. 인간 IgG1 Fc 도메인(PVRIGHH)에 융합된 PVRIG 세포외 도메인(ECD)으로서 컴퓨겐(Compugen)에서 인간 PVRIG 재조합 단백질을 생성하였다.

[0611] 수용체-리간드 상호작용을 결정하기 위한 ELISA: 상업적으로 공급된 His-태그 리간드, PVR, PVRL2 및 PVRL3을 고 결합 EIA/RIA 플레이트(코스타 9018)의 웰 상에서 밤새 4℃에서 코팅하였다. 부적절한 His-태그 단백질을 음성 대조군으로서 포함하였다. 코팅 플레이트 웰을 PBS로 2회 린스하고 나서, 실온(RT)에서 1시간 동안 300㎕ 차단 완충제(PBS 중에서 5% 탈지유 분말, pH 7.4)와 함께 인큐베이션시켰다. 차단 완충제를 제거하고 나서, 플레이트를 PBS로 2회 린스하였다. 플레이트-결합 리간드를 용액 중에서 PVRIGHH의 농도를 달리하여 (50㎕/웰 용적에서 0.1㎍/㎖ 내지 4㎍/㎖의 선형 범위) 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBS-T(PBS 7.4, 0.05% 트윈20)로 3회 세척하고, 이어서, PBS 및 50㎕/웰의 HRP-컨쥬게이팅된 2차 항체로 3회 첨가하였다(인간 IgG Fc 도메인 특이적, 잭슨 이뮤노리서치). 이를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 플레이트를 다시 세척하였다. 50㎕의 슈어블루(Sureblue) TMB 기질(KPL Inc)을 첨가하고 5 내지 20분 동안 인큐베이션시킴으로써 모든 웰에서 ELISA 신호를 발생시켰다. 50㎕ 2N H2SO4(VWR)를 첨가함으로서 HRP 반응을 중단하였고, 스펙트라맥스(SpectraMax)(몰레큘러 디바이스(Molecular Devices)) 또는 엔비전(EnVision)(퍼킨엘머(PerkinElmer)) 분광기 상에서 450nm에서 흡광도 신호를 판독하였다. 데이터를 엑셀(Excel)(마이크로소프트(Microsoft))에 보내고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software, Inc.))에서 플롯팅하였다.

[0612] **결과**: PVRIG는 바람직하게는 PVRL2에 결합된다: 인간 PVRIG Fc-융합 단백질은 EIA/RIA 플레이트 상에 고정된 PVR, PVRL2 및 PVRL3에 대한 결합에 대해 분석하였다. 용액상 중의 수용체 PVRIG의 농도를 달리하여 고정 리간드와 함께 인큐베이션시켰다. 데이터는 PVRL2에 대한 PVRIGHH의 용량 의존적 결합을 분명하게 나타내지만, 리간드 PVR, PVRL3 또는 음성 대조군 단백질에 대한 결합은 나타내지 않았다(데이터 미제시). ELISA A450 신호는 한 자리 결합 식을 이용하여 수용체 농도의 함수로서 플롯팅하였는데, 이는 13 ± 1nM의 평형상태 결합 상수(KD)를 나타내었다.

[0613] 요약 및 결론: PVRIG는 신규한 면역항암제 표적이며, 이에 대한 생물학은 완전히 이해되지 않는다. 이 생물학에 대한 더 많은 견지를 벗어나기 위한 노력에서, 본 발명자들은 몇몇 잠재적인 리간드에 대한 그의 결합을 시험하였다. PVRL2는 PVRIG의 결합 상대로서 분명하게 동정되었다. 정량적 분석은 이 상호작용이 KD 13±1nM로 매우 강하다는 것을 시사한다. 본 발명자들의 결과는 또한 인간 PVRIG이 인간 PVR 및 PVRL3에 결합하지 않거나, 또는 결합이 ELISA에 의해 검출하기에 너무 약하다는 것을 시사한다.

[0614] 추가적인 확인 연구 4:

[0615] 이 실시예에서, PBMC 세포 서브세트에 대한 PVRIG 발현은 동종-활성화 전에 그리고 후에 평가하였다. 동종-활성화 후에 PVRIG의 발현은 CD4+ T 세포 상에서 뿐만 아니라 CD8+ T 세포 및 이중 음성 감마 델타 T 세포 상에서 상향조절되었다. 이 상향조절은 시험한 두 공여자 중 하나의 PBMC에서 관찰되었다(도 52 참조).

[0616] **실시예 6 PVRIG, DNAM, 및 TIGIT에 대한 PVR, PVRL2 및 PVRL3 결합의 표면 플라즈몬 공명 연구**

[0617] **물질 및 방법**

[0618] 22℃에서 프로테온(ProteOn) XPR 36 기기를 이용하여 모든 실험을 수행하였다.

[0619] **단계 1:** 프로테온 XPR 36 바이오센서를 이용하여 GLC 칩의 모두 6개 레인에 대해 고밀도 염소 항-인간 fc 다클론성 항체 표면(인비트로젠 H10500)을 제조하였다. 항-인간 fc 표면에 대한 활성화 단계는 수평 유동 방향으로 생긴 반면, 고 밀도 pAb에 대한 고정 단계는 수직 유동 방향으로 생겼다. 수평 "스팟 사이(interspot)"가 기준 표면으로서 사용될 수 있도록 수직과 수평 위치 둘 다에서 차단 단계가 일어났다. 평균적으로 대략 4400 RU의 염소 항-인간 pAb를 각각의 레인 상에 고정시켰다.

[0620] **단계 2:** 각각의 주기에 대해, 3가지 상이한 로트의 인간 PVRIG 융합 단백질(인간 fc, 젠스크립트 로트(GenScript lot) 451, 448, 125), 인간 DNAM-1 융합 단백질(인간 fc, 알앤디 시스템즈), 인간 TIGIT 융합 단백질(인간 fc, 알앤디 시스템즈), 및 대조군 인간 IgG(시너지스(Synagis))를 2㎍/㎖로 2분 동안 상이한 수직 레인에 걸쳐 각각 포획하였다. PVR(PVRL2 및 PVRL3의 2개 로트)을 상이한 포획 주기에서 모든 6개 포획 리간드에 걸쳐 6가지 상이한 농도에서 수평 유동 방향으로 각각 주입하였다. 주입 2분 다음에 50㎕/분의 유속으로 10분의 해리가 이어졌다. PVR 농도 범위는 3배 연속 희석에서 1.4nM 내지 332nM이었고, PVRL2 로트는 둘 다 3배 연속 희석에서 1.3nM 내지 322nM 농도 범위로 주입하였고, PVRL3은 3배 연속 희석에서 1.4nM 내지 334nM 농도 범위로 주입하였다. 첨가한 0.05% 트윈 20 및 0.01% BSA가 있는 탈기 PBS 완충제인 실행 완충제 중에서 모든 단백질 시약을 제조하였다. 각각의 주기 후에 146mM 인산의 2회의 30초 펄스를 이용하여 항-인간 fc 포획 표면을 재생하였다.

[0621] **단계 3:** S각각의 포획된 리간드에 대한 분석물 결합의 센소그램 데이터를 처리하고 나서, 스팟간의 기준 및 분석물 주입과 동일한 예비-블랭크(pre-blank) 주입을 사용하는 프로테온 매니저(ProteOn Manager) 버전 3.1.0.6을 이용하여 2회 참조하였다.

[0622] **결과**

[0623] a) **PVR:** 포획된 DNAM-1 및 TIGIT에 매주 결합하고, PVRIG 및 대조군 IgG의 모두 3개 로트에 대해 결합을 나타내지 않는다. DNAM-1 및 TIGIT와의 PVR 상호작용의 K_D를 추정하기 위한 충분한 정보는 생성되지 않았다(데이터 미제시).

[0624] b) **PVRL2:** PVRL2의 로트는 둘 다 PVRIG의 모두 3개 로트에 대한 그리고 DNAM-1에 대한 결합을 나타내었지만, TIGIT에 대해 최소의 결합을 나타내거나 결합을 나타내지 않았고, 대조군 IgG에 대해 결합을 나타내지 않았다. 센소그램은 복잡한 역학을 나타내었고, 따라서 결합 상수는 추정될 수 없었다(데이터 미제시).

[0625] c) **PVRL3**: TIGIT에 대한 최소 결합을 나타내고, 다른 단백질에 대해 결합을 나타내지 않았다(데이터 미제시).

[0626] **실시예 7: 마우스 T 세포에 대한 PVRIG ECD-IG의 시험관내 면역조절 활성**

[0627] 이들 실험에서, 재조합 융합 단백질 PVRIG-ECD-Ig의 면역조절 활성을 마우스 T 세포 활성화에 대해 연구하였다. 마우스 CD4 T 세포의 활성화에 대한 PVRIG-ECD-Ig의 효과는 다수의 시험관내 T 세포 활성화 판독(세포 활성화 마커, 사이토카인 분비 및 증식)을 이용하여 연구하였다.

[0628] t 세포 활성화에 대한 pvrig 단백질의 활성을 평가하기 위해, 마우스 igg2a의 Fc에 융합된 마우스 pvrig(pvrig-ecd ig m:m으로 표기)(서열번호 29)의 마우스 세포외 도메인(ecd)을 포함하는 재조합 단백질을 생성하였다. 마우스 cd4 t 세포 상에서 항-cd3과 함께 공동 고정된 fc 융합 단백질의 효과는 활성화 마커에 의해 나타난 바와 같이 작용하며, 사이토카인 분비를 연구하였다.

[0629] **물질 및 방법**

[0630] Fc 융합 단백질 및 대조군 Ig : Fc 융합 단백질, PVRIG-ECD-Ig(배취 #198)를 시험하였다. 마우스 IgG2a(클론 MOPC-173; 바이오레전드 또는 C1.18.4; 바이오엑셀(BioXcell))를 아이소타입 대조군으로서 사용하였다.

[0631] 마우스 CD4 T 세포 단리: 제조업자의 설명서에 따라 T 세포 단리 키트(밀테니 카탈로그 번호 130-093-227)를 이용하여 BALB/C 마우스의 비장 풀로부터 건드리지 않은 CD4+CD25-T 세포를 단리시켰다. 얻은 순도는 90% 초과였다.

[0632] 마우스 CD4 T 세포의 활성화: 다양한 농도(1, 3 또는 10g/㎖)에서 PVRIG-ECD-Ig 단백질 또는 대조군 Ig와 함께 2㎍/㎖에서 항-마우스 CD3-ε mAb(클론 145-2C11; BD 바이오사이언시즈)를 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트(시그마사, 카탈로그 번호 Z707910) 상에서 37℃에서 3시간 동안 공동 고정시켰다. 웰 당 12㎍/㎖의 총 단백질 농도를 완료하기 위해 대조군 Ig를 각각의 웰에 첨가하였다. PBS로 웰을 3회 세척하고 나서, 웰 당 $1x10^5$개의 정제된 CD4+CD25-T 세포로 플레이팅하고, 습윤화된 5% CO2, 37℃ 인큐베이터에서 유지하였다. 일부 실험에서,

가용성 항-CD28(클론: 37.51; 이바이오사이언스; 1㎍/㎖)을 첨가하였다. 배양 상청액을 자극 후 표시 시간에 수집하고 나서, ELISA 키트(알앤디 시스템즈)에 의해 마우스 IFNɣ 또는 IL-2 분비에 대해 분석하였다. 마우스 CD4+ T 세포 상의 활성화 마커 CD69의 발현에 대해 PVRIG-ECD-Ig 단백질 효과(도 103 참조)를 유세포 분석에 의해 분석하였다. Fcɣ-수용체의 차단을 위해 항-CD16/32(클론 2.4g2; BD 바이오사이언시즈)의 존재 하에서 PerCP-항-CD4(클론 G41.5; 바이오레전드), FITC 또는 PE-항-CD69(클론 H1.2F3; 바이오레전드)을 포함하는 항체 칵테일을 이용하는 자극 후 48시간에 세포를 염색하였다. MACSQuant 분석기 9(밀테니)를 이용하여 세포를 평가하고, BD CellQuest를 이용하거나 또는 MACSQuantify(상표명) 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다. 엑셀 또는 프리즘4 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0633] 결과 및 요약

[0634] 마우스 CD4+ T 세포 기능에 대한 PVRIG-ECD Ig M:M의 효과(도 103 참조): 도 15는 가용성 항-CD28(1㎍/㎖)의 존재 하에서, 항-CD3(2㎍/㎖) 단독과 함께 공동 고정시키거나 또는 대조군 Ig(mIgG2a) 또는 PVRIG-ECD-Ig(도 103 참조))(10㎍/㎖)과 함께 공동 고정시킨 마이크로플레이트를 이용하여 자극한 단리된 마우스 비장 T 세포(CD4+, >95%순도) 상에서 PVRIG-ECD-Ig의 시험관내 면역조절 활성을 나타낸다(도 103 참조). PVRIG-ECD-Ig(도 103 참조)는 감소된 CD69 상향조절(도 15A, 도 15D), 및 TCR-유도 사이토카인(IL-2 및 IFNɣ) 분비의 감소(도 15B 내지 도 15C, 도 15E)에 의해 나타낸 바와 같이, 용량 의존적 방식으로 마우스 CD4 T 세포 활성화를 억제하였다. PVRIG-ECD-Ig의 저해 효과 규모((도 103 참조))는 30 내지 100% 범위에 있었다. IFNɣ 분비에 대한 PVRIG-ECD-Ig의 저해 효과((도 103 참조))를 3㎍/㎖만큼 낮은 농도에서 관찰하였다(대략 60% 저해 대 대조군 Ig).

[0635] PVRIG-ECD-Ig(도 103 참조)는 Fc 융합 단백질이 플레이트 상에서 항-CD3과 함께 공동 고정될 때 농도 의존적 방식으로 T 세포 활성화를 저해한다. 10㎍/㎖의 PVRIG-ECD-Ig에서 최대 저해 효과가 관찰되었다(도 103 참조).

[0636] 결과는 감소된 사이토카인 분비, 및 활성화 마커 CD69 상향조절의 억제에 의해 나타난 마우스 T 세포 활성화에 대한 PVRIG-ECD-Ig의 저해 효과를 입증한다. T 세포 활성화의 이런 저해는 T 세포-유도 자가면역질환, 예컨대 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선 및 염증성 장 질환뿐만 아니라 다른 면역 관련 질환을 치료함에 있어서 그리고/또는 유전자 요법에 따라 바람직하지 못한 면역 활성화를 감소시키기 위해 본 발명에 따른 면역저해 PVRIG 단백질(PVRIG 폴리펩타이드 및 융합 단백질)의 치료적 잠재력을 뒷받침한다. 추가로, 이들 결과는 또한 향상된 면역 반응, 특히 향상된 CTL 면역 및 전염증 사이토카인이 유익이 되어야 하는 병태, 예컨대 암, 감염성 질환, 특히 만성 감염 및 패혈증을 치료하기 위해 PVRIG의 저해 활성을 감소시키는 면역자극 PVRIG 단백질(PVRIG 폴리펩타이드 및 융합 단백질)의 치료적 잠재력을 뒷받침하되, 병에 걸린 세포의 T 세포-매개 고갈은 치료적으로 유리하다.

[0637] **실시예 8: 인간 세포독성 T 세포(CTL)에 대한 PVRIG의 시험관내 면역조절 활성**

[0638] 본 실시예에 기재한 실험은 CTL(세포독성 T 림프구)를 활성화시키고 이들 세포에 의한 사멸을 위한 표적으로서 작용하는 능력에 대해 상이한 흑색종 세포주 상에서 인간 PVRIG의 이소성 발현 효과를 평가하였다.

[0639] 물질 및 방법:

[0640] HLA-A2 내용에서 MART-1 항원에 존재하는 3가지 인간 흑색종 세포주(SK-MEL-23, Mel-624 및 Mel-624.38)를 CTL에 대한 표적으로서 사용하였다. HLA-A2를 발현시키지 않는 Mel-888은 음성 대조군으로서 작용하였다.

[0641] 세포독성 T 림프구(CTL)에 대한 인간 PVRIG의 이소성 발현: 말초혈액 백혈구(PBL) 배양물 내 인간 PVRIG를 발현시키기 위해, 특이적 프라이머를 이용하여 PVRIG를 암호화하는 cDNA를 증폭시키고 나서, MSCV-기반 레트로바이러스 벡터(pMSGV1)로 또는 3부분 벡터로 클로닝된다: CD8-의존적 F4 TCR - 및 -쇄는 P2A 서열과 연결되고, pMSGV1 벡터, 다음에, 내부 리보솜 유입점(internal ribosome entry site: IRES) 및 PVRIG로 클로닝된다. 음성 대조군으로서 또는 3부분 벡터로서 NGFR1를 암호화하는 레트로바이러스 벡터: CD8-의존적 F4 TCR - 및 -쇄는 P2A 서열과 연결되고, pMSGV1 벡터, 다음에, 내부 리보솜 유입점(IRES) 및 NGFR로 클로닝된다. 처음에 제한 효소 분해를 이용하여 클로닝의 확인을 행하고, 후속적으로 시퀀싱하였다. 서열 확인 시, 후속 사용을 위해 다량의 레트로바이러스 벡터(막시-프렙(Maxi-prep))을 생성하였다.

[0642] PVRIG를 암호화하는 레트로바이러스 작제물을 이용하거나 또는 음성 대조군으로서 NGFR1 또는 빈 벡터를 암호화하는 레트로바이러스 벡터를 이용하여 건강한 인간 공여자의 말초 혈액 백혈구를 형질도입하였다. 레트로넥틴-기반 프로토콜을 이용하여 형질도입을 수행하였고; 간략하게, 레트로바이러스 벡터 및 암포트로픽(amphotropic) 외피 유전자(VSV-G)에 의한 형질감염 후에 레트로바이러스 상청액을 293GP 세포(레트로바이러스 패키징 세포

주)에서 생성하였다. 플레이트에 대한 비리온의 결합을 가능하게 하는 형질도입 전에 레트로넥틴-코팅 플레이트 상에서 레트로바이러스 상청액을 플레이팅하고 나서, PBL을 6시간 동안 플레이트에 첨가하였다. 그 후에, 새로운 배양 용기에서 세포를 보충하였다. 상업적 PVRIG 특이적 토끼 다클론성 항체을 이용하여 또는 상업적 항-NGFR(카탈로그 번호 345108; 바이오레전드)을 이용하여 PBL을 형질도입한 염색에 의해 단백질의 형질도입 효율 및 발현을 결정하였다. 토끼 IgG(시그마사 카탈로그 번호 I5006)를 아이소타입 대조군으로서 사용하였고, 2차 항체로서 본 발명자들은 APC-컨쥬게이팅된 항-토끼 IgG(Jackson, 카탈로그 번호 711-136-152)를 사용하였다.

[0643] 세포독성 T 림프구(CTL)에 대한 F4 T 세포 수용체의 이소성 발현: MART-126-35-/HLA-A2 펩타이드-MHC 복합체를 특이적으로 인식하는 MART-1-특이적 F4 TCR을 발현시키는 효과기 림프구를 얻기 위해, PVRIG, NGFR 또는 빈 벡터와 함께 발현하도록 이전에 형질도입한 새로 단리시킨 인간 PBL을 PHA를 이용하여 자극하고 나서, 5 내지 10분 동안 배양시키고, 후속적으로 MART-1-특이적 F4 TCR로부터의 α쇄와 β쇄를 둘 다 암호화하는 시험관내 전사된 mRNA를 이용하여 형질도입하였다. 형질도입된 림프구를 림프구 배지(바이오 표적 배지, 소 태아 혈청(10%), L 글루타민 페니실린/스트렙토마이신(100개 단위/㎖), IL-2 300 IU)에서 배양시키고, 2 내지 3일마다 보충하였다. 형질도입된 특이적 TCR.(TCR-Vb12-PE, (카탈로그 번호 IM2291; 베크만 쿨터(Beckman Coulter))로부터 베타-쇄의 세포외 도메인을 인식하는 특이적 단클론성 항체를 이용하여 FACS 염색에 의해 F4 TCR 발현 수준을 입증하였다.

[0644] PVRIG, NGFR 또는 빈 벡터 및 F4-TCR로부터의 사이토카인 분비는 흑색종 세포와 함께 공동 배양 시 림프구를 형질도입하였다: F4-TCR과 함께 PVRIG 또는NGFR을 발현시키는 PBL을 비조작 흑색종 세포와 함께 공동 배양하였다. 10^5개의 형질도입된 PBL을 16시간 동안 10^5개의 흑색종 표적 세포와 함께 공동 배양시켰다. 상이한 종양 세포주에 대한 효과기 CD8 T 세포의 반응을 평가하기 위해, 사이토카인 분비 (IFNγ, IL-2 및 TNF-α)를 배양 상청액(IFNγ(카탈로그 번호 DY285E), IL-2(카탈로그 번호 DY202E), TNF-α(카탈로그 번호 DY210E) 알앤디 시스템즈)에서 ELISA에 의해 측정하고, ELISA 분석의 선형 범위에 있도록 희석시켰다.

[0645] 세포 매개 세포독성 분석: 공동 배양 시 표적 세포 사멸을 평가하기 위해 이 분석을 수행하였다. 2-시스트론성 벡터를 이용하여 PVRIG 및 F4를 PBL에서 발현시키고 나서, CFSE 표지 흑색종 표적 세포(6분 동안 2mM CFSE(이바이오사이언스)로 표지)와 함께 37℃에서 18시간 동안 3:1의 E:T 비로 공동배양시켰다. 18시간 후에 세포를 수집하고 나서, 세포사의 비를 부여하기 위해 1mM 요오드화 프로피듐(시그마사-Aldrich)을 첨가하였다. CyAn-ADP 유세포 분석기(벡크만 쿨터) 상에서 샘플을 실행하였다.

[0646] 결과:

[0647] 실험 시스템의 일반적 설계: 본 명세서에 기재된 실험 시스템에서, PVRIG를 인간 PBL 상에서 과발현시키고, 다음에 MART1-특이적 및 HLA-A2 제한 F4 TCR을 발현시키도록 조작한다. 이어서, 과발현 세포를 HLA-A2 양성(그들을 명명) 및 HLA-A2 음성(명명) 흑색종 세포주(기준)와 함께 공동 배양시킨다. TCR을 암호화하는 레트로바이러스를 이용함으로써 말초혈액으로부터 자가 림프구에 의해 종양 인식을 특이적으로 부여하기 위해 말기 흑색종 환자에서의 임상 시험에서 최근에 F4 TCR을 사용하였다(Morgan et al, 2006 Science, 314:126-129). 동족 흑색종 세포와 함께 공동 배양에 의한 CD8 T 세포의 항원-특이적 활성화에 대한 PVRIG 발현 효과를 사이토카인 분비에 의해 평가하였다.

[0648] 인간 PBL에 대한 PVRIG의 과발현 - 실험 1: 물질 및 방법에 기재한 바와 같이 PVRIG를 암호화하는 레트로바이러스 벡터 또는 음성 대조군으로서 빈 벡터를 이용하여 인간 PBL을 형질도입하였다. PVRIG 수준을 형질도입 후 48시간에 유세포 분석에 의해 평가하고 나서, 빈 벡터를 이용하여 형질도입환 세포와 비교하였다. 이식유전자-발현 세포의 백분율은 도 16에 나타낸 바와 같이 62.4%였다.

[0649] 인간 PBL에 대한 PVRIG의 과발현 - 실험 2: 물질 및 방법에 기재한 바와 같이 PVRIG 또는 NGFR을 암호화하는 레트로바이러스 벡터 또는 음성 대조군으로서 빈 벡터를 이용하여 인간 PBL을 형질도입하였다. 형질도입 후 48시간에 유세포 분석에 의해 PVRIG 수준을 평가하고, 빈 벡터를 이용하여 형질도입한 세포와 비교하였다. PVRIG-발현 세포의 백분율은 20%의 범위였다. NGFR의 발현은 도 17에 나타낸 바와 같이 63%였다. PBL 상에서 PVRIG를 과발현시키기 위한 소수의 추가적인 시도는 성공적이지 않았다. 한 가지 가능성은 이들 세포에서 기저 내인성 발현 수준으로부터 1차 PBL 줄기에서 PVRIG를 발현시키는 것의 어려움이다.

[0650] 인간 PBL 상에서 F4 TCR의 과발현: 인간 CTL에 의한 기능성 분석을 수행하기 위해, 본 발명자들은 물질 및 방법에 기재한 바와 같이 HLA-A2+/MART1+ 흑색종 세포를 인식하는 F4 TCR을 발현시키도록 조작된 PBL을 사용하였다. 도 18A는 실험 1에서 사용한 백혈구의 TCR 형질도입 시 얻은 F4 TCR 발현 수준을 나타내고, 도 18B는 실험 2에

서 사용한 백혈구의 TCR 형질도입 시 얻은 F4 TCR 발현 수준을 나타낸다.

[0651] IFNɣ 분비에 대한 PVRIG 발현 효과 - 실험 1: PVRIG 또는 빈벡터 및 F4-형질도입 PBL을 흑색종 세포주와 함께 공동 배양시켰다. IFNɣ 분비 수준을 공동 배양 16시간에 측정하였다. 도 19에서 나타낸 바와 같이, PVRIG 과-발현에 기인하는 IFNɣ 분비의 저해 규모는 90% 초과였다. 음성 대조군으로서 작용하는 HLA-A2 음성 세포주 Mel-888과 함께 공동배양은 F4-형질도입 림프구로부터 부수적 활성화 의존적 IFNɣ 분비만을 야기하였다. F4 TCR을 발현시키지 않는 PBL(W/O로 표기)은 추가적인 음성 대조군으로서 작용한다.

[0652] IFNɣ 분비에 대한 PVRIG 발현의 효과 - 실험 2: PVRIG, NGFR 또는 빈 벡터 및 F4를 공동 형질도입에서 PBL 내로(도 20A) 또는 2시트론성 벡터를 이용하여 형질도입하였다(도 20B). 형질도입된 PBL를 흑색종 세포주와 함께 공동 배양시켰다. IFNɣ 분비 수준을 공동 배양의 16시간에 측정하였다. 도 20A에서 나타낸 바와 같이, PVRIG 과발현에 기인하는 사이토카인의 분비 저해 규모는 30% 범위에 있었다. 음성 대조군으로서 작용하는 HLA-A2 음성 세포주 Mel-888과 함께 공동 배양은 F4-형질도입 림프구로부터의 약간의 활성화 의존적 IFNɣ 분비만을 야기하였다. F4 TCR(W/O로 표기)을 발현시키지 않는 PBL은 추가적인 음성대조군으로서 작용한다. 도 20B에 나타낸 바와 같이, PVRIG가 F4 TCR과 함께 공동 형질도입될 때, IFNɣ의 저해는 관찰되지 않았다.

[0653] CTL 매개 사멸 활성에 대한 PVRIG의 효과 - 실험 2: 2-시스트론성 벡터를 이용하여 PBL에 PVRIG 또는 NGFR 및 F4를 형질도입하고 나서, CFSE 표지 흑색종 세포주와 함께 공동 배양시켰다. 도 21에 나타낸 바와 같이, 요오드화프로피듐 양성 사건의 백분율(사멸 활성의 반영 강도)은 음성 대조군 NGFR 형질도입 세포에 비해 PVRIG의 발현을 대략 50%만큼 감소시켰다. PVRIG 발현 세포의 사멸 활성은 흑색종과 F4 TCR(W/O로 표기)을 발현시키지 않는 PBL 사이의 공동 배양의 사멸 활성과 유사하다.

[0654] 개요: 단일 가설에 의해 제한되는 일 없이, 본 명세서에 제시된 결과는 CTL에 의한 감소된 사이토카인 분비에서 1차 림프구 결과에 대한 과발현을 나타내는데, 이는 PVRIG가 CTL에 대해 저해 효과를 가진다는 것을 시사한다.

[0655] **실시예 9: 인간 항-PVRIG 항체**

[0656] 본 연구의 목적은 고친화도 및 특이성으로 PVRIG 면역항암제 표적에 결합하고 PVRIG의 그의 결합 상대인 PVRL2와의 상호작용을 차단하는 인간 항체를 단리하는 것이다. 이는 인간 fab 단편 파지 디스플레이 라이브러리 인간 IgG1 Fc 영역에 융합된 인간 PVRIG 세포외 도메인(ECD)을 포함하는 재조합 단백질에 대해 인간 fab 단편 파지 디스플레이 라이브러리를 패닝(panning)하고, 얻어진 항체를, PVRIG의 PVRL2와의 상호작용을 차단하는 그들의 능력에 대해 선별함으로써 달성되었다.

[0657] 프로토콜

[0658] 시약의 기능성 QC: 패닝 시약의 순도, 즉, 인간 IgG1 Fc 도메인에 융합된 PVRIG ECD(PVRIGHH)을 랩칩 시스템(LabChip System)(퍼킨엘머(PerkinElmer))를 이용하여 미소유체 모세관 전기영동에 의해 결정하였다. 패닝 시약의 활성은 그의 리간드 PVRL2에 결합하는 그의 능력에 의해 입증되었다.

[0659] 단백질-단백질 상호작용을 검출하기 위한 ELISA: His-태그된 PVRL2 재조합 단백질을 인산염 완충 식염수(PBS) 중에서 2㎍/㎖로 희석시키고 나서, 50㎕ 분취액을 고결합 EIA/RIA 플레이트(코스타(Costar))의 웰 상에서 밤새 4℃에서 코팅시켰다. 코팅 플레이트 웰을 PBS로 2회 린스하고 나서, 300㎕ 차단 완충제(PBS 중에서 5% 탈지유 분말, pH 7.4) 실온(RT)에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 차단 완충제를 제거하고 나서, 플레이트를 PBS로 2회 더 린스하였다. 플레이트-결합 PVRL2를 실온에서 1시간 동안 용액(50㎕/웰 용적 중에서 0.1㎍/㎖ 내지 4㎍/㎖ 선형 범위) 중에서 PVRIGHH의 농도를 달리하여 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBS-T(PBS 7.4, 0.05% 트윈20)로 3회, 이어서, PBS로 3회 세척하고 나서, 50㎕/웰의 HRP-컨쥬게이팅된 2차 항체를 첨가하였다(인간 IgG Fc 도메인 특이적). 이를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고 나서, 다시 세척하였다. 50㎕의 슈어블루(Sureblue) TMB 기질(KPL Inc)을 첨가하고 5 내지 20분 동안 인큐베이션시킴으로써 모든 웰에서 ELISA 신호를 발생시켰다. 50㎕ 2N H2SO4(VWR)를 첨가함으로써 HRP 반응을 중단시키고, 스펙트라맥스(SpectraMax)(몰레큘러 디바이스) 또는 엔비전(EnVision)(퍼킨엘머) 분광광도계 상에서 흡광도 신호를 450㎚에서 판독하였다.

[0660] 바이오틴일화된 PVRIG의 제조: 스트렙타비딘-코팅 자기 비드를 이용하여 용액 중에서 파지 패닝을 용이하게 하기 위해, PVRIGHH 및 부적절한 인간 IgG1 Fc 아이소타입 대조군을 라이트닝-링크(Lightning-Link)(등록상표) 바이오틴 키트(Biotin kit)(이노바 바이오사이언시즈(Innova Biosciences))를 이용하여 바이오틴일화시켰다. 제조업자의 프로토콜 후에 바이오틴일화 반응을 수행하였고, 추가 QC 및 바이오패닝을 위해 바이오틴일화된 시약을 4℃에서 저장하였다. 바이오틴-표지 단백질의 순도 및 활성을 부문 2.1에서 기재한 바와 같이 랩칩 및 기능성 ELISA에 의해 평가하였다. 추가로, 바이오틴일화 정도를 두 가지 접근을 이용하여 ELISA에 의해 평가하였다: 1)

바이오틴일화된 시약을 고결합 EIA/RIA 플레이트 상에서 흡착시키고, HRP-컨쥬게이팅된 스트렙타비딘을 이용하여 단백질을 검출한다, 그리고 2) 바이오틴일화된 단백질을 스트렙타비딘으로 사전 코팅한 EIA/RIA 플레이트 상에서 인큐베이션시키고, HRP-컨쥬게이팅된 인간 IgG Fc 도메인 특이적 2차 항체를 이용하여 결합을 검출하였다.

[0661] 인간 항체 라이브러리의 파지 패닝: 바이오틴일화된 항원을 포획하기 위해 스트렙타비딘-코팅 자기 비드를 이용하여 용액 중에서 패닝 반응을 수행하였다. 비드(프로메가)를 포획하기 위해 자기 받침대를 이용하여 모든 세척 및 용리 단계를 수행하였다는 것을 주목한다. 모든 인큐베이션 단계를 튜브 로테이터(바이오익스프레스(BioExpress)) 상에서 부드럽게 혼합하면서 실온에서 수행하였다. 4가지 패닝 서브-캠페인을 각각 항원 농도의 상이한 조합, 세척 및 Fc-결합제 고갈 단계로 수행하였다(표 1).

[0662] 바이오틴일화된 PVRIGHH 항원을 이용하여 모든 패닝 서브-캠페인을 수행하였다. 패닝의 각각의 라운드에 대해, 2 연속 단계에서 100 pmol의 부적절한 인간 IgG1 Fc 단백질에 대해 파지 라이브러리를 고갈시켰다. 고갈 후에, 서브-캠페인 A 및 B는 각각의 라운드에서 각각 낮은 엄격 및 높은 엄격 세척 조건 하에 50nM의 운동에 대해 패닝을 수반하였다. 서브-캠페인 C 및 D는, 캠페인 C에서 라이브러리가 패닝 라운드 2 및 3에서 10배 과량의 부적절한 IgG1 Fc 단백질에 의해 차단된 것을 제외하고, 서브-캠페인 B와 동일하였다. 서브-캠페인 D는 5nM 항원이 라운드 3에서 사용되었다는 점에서 차이가 있었다.

표 1

PVRIGHH에 대해 파지 패닝을 위해 사용한 항원 및 세척 조건.

서브-캠페인	라운드	항원 농도	세척	Fc
A	1	50 nM	3x PBS-T + 3x PBS	2X 100 pmol
	2	50 nM	3x PBS-T + 3x PBS	2X 100 pmol
	3	50 nM	3x PBS-T + 3x PBS	2X 100 pmol
B	1	50 nM	3x PBS-T + 3x PBS	2X 100 pmol
	2	50 nM	6x PBS-T + 6x PBS	2X 100 pmol
	3	50 nM	6x PBS-T + 6x PBS	2X 100 pmol
C	1	50 nM	3x PBS-T + 3x PBS	2X 100 pmol
	2	50 nM	6x PBS-T + 6x PBS	2X 100 pmol + 1nmol로 차단
	3	50 nM	6x PBS-T + 6x PBS	2X 100 pmol 1nmol로 차단
D	1	50 nM	3x PBS-T + 3x PBS	2X 100 pmol
	2	50 nM	6x PBS-T + 6x PBS	2X 100 pmol
	3	5 nM	6x PBS-T + 6x PBS	2X 100 pmol

[0663]

[0664] 2.4. 패닝을 위한 파지 라이브러리의 제조: 모든 파지 패닝 실험은 XOMA031 인간 fab 항체 파지 디스플레이 라이브러리(캘리포니아주 버클리에 소재한 XOMA 코포레이션(XOMA Corporation))를 사용하였다. 라이브러리의 50배 과표현을 위한 충분한 파지는 PBS 중에서 10% 탈지유 분말을 1:1로 혼합하고(최종 탈지유 농도 5%) 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 차단되었다.

[0665] 2.4.1. 스트렙타비딘 비드에 대한 항원 결합: 각각의 서브-캠페인에 대해, Dynal 스트렙타비딘-코팅 자기 비드

(라이프 테크놀로지즈)의 3가지 100㎕ 분취액을 1㎖의 차단 완충제(PBS 중에서 5% 탈지유 분말) 중에서 상청액에 의해 차단하고 나서, 30분 동안 인큐베이션시켰다. 하나의 차단된 비드 분취액을 100 pmol의 바이오틴일화된 PVRIGHH와 혼합하였다. 다른 두 분취액을 Fc-단독 결합제의 고갈을 위해 100pmol의 부적절한 항원과 혼합하였다. 바이오틴-표지된 항원을 30분 동안 실온에서 비드에 결합시켰다. 비드 현탁액을 PBS로 2회 세척하여 유리 항원을 제거하고, 100㎕ 차단 완충제 중에서 재현탁시켰다.

[0666] 2.4.2. 파지 라이브러리로부터의 인간 IgG1 Fc 및 스트렙타비딘 비드 결합제의 고갈: 파지 패닝을 시작하기 전에 스트렙타비딘 비드 및 PVRIGHH의 Fc 영역에 대한 원치않는 결합제를 제거할 필요가 있었다. 이를 달성하기 위해, 차단된 파지를 비결합 스트렙타비딘 비드의 하나의 100㎕ 분취액과 혼합하고 나서, 45분 동안 인큐베이션시켰다. 비드(및 추정적으로는 원치않는 비드 및 인간 IgG1 Fc-결합제)를 버렸다. 이 단계를 1회 반복하고 나서, 고갈된 파지 라이브러리 상청액을 패닝을 위해 보존하였다.

[0667] 2.5. 파지 패닝 라운드 1: 차단 및 고갈된 파지 라이브러리를 상기 기재한 자기 비드에 결합된 바이오틴일화된 PVRIGHH와 혼합하였다. 이 현탁액을 부드럽게 회전시키면서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켜서 PVRIGHH 특이적 파지의 결합을 허용하였다. 표 1의 프로토콜에 따라 세척함으로써 비특이적 결합제를 제거하였다. 세척 후에, 500㎕의 100mM 트라이에틸아민(TEA)(EMD)과 함께 실온에서 15분 동안 인큐베이션시킴으로써 결합 파지를 용리시켰다. 500㎕의 1M 트리스-HCl pH 8.0(테크노바(Teknova))를 첨가함으로써 용리액을 중화시켰다.

[0668] 2.5.1. 파지 역가의 결정: 10㎕의 초기 파지 라이브러리(입력 역가) 또는 패닝 용리액(산출 역가)를 PBS 중에서 연속 희석시켰다(10배). 각각의 파지 희석물의 90㎕ 분취액을 600nm(OD 600nm)에서 광학 밀도 대략 0.5로 성장시킨 TG1 이콜라이(E. coli) 세포 500㎕와 혼합하였다. 파지를 30분 동안 정상 인큐베이션에 의해 세포를 감염시키고, 이어서, 30분 동안 진탕 인큐베이션시켰다(250rpm)(모두 37℃에서). 2% 글루코스 및 100㎍/㎖ 카베니실린(2YTCG, 테크노바(Teknova))로 보충한 2YT 한천 플레이트 상에서 각각의 감염 세포 배양물의 10㎕ 분취액을 스팟팅하였다. 플레이트를 밤새 30℃에서 인큐베이션시켰다. 각각의 10㎕ 스팟으로부터 성장시킨 콜로니를 계수화하고 나서, 입력 및 산출 역가를 계산하기 위해 사용하였다.

[0669] 2.5.2. 파지 구조: 남아있는 파지 용리액(대략 1㎖)을 OD 600nm 0.5로 성장시킨 10㎖의 TG1 이콜라이 세포와 혼합하였다. 파지를 부문 2.5.1에서 상술한 바와 같인 세포에 감염시켰다. 감염된 세포를 2500xG에서 원심분리에 의해 펠렛화하고 나서, 750㎕ 2YT 배지(테크노바)에서 재현탁시키고, 2YTCG 한천 플레이트 상에서 펼쳤다. 이들을 밤새 37℃에서 인큐베이션시키고 나서, 얻어진 이콜라이 론(lawn)을 긁어내고 나서, 대략 20㎖ 액체 2YTCG(테크노바)에서 재현탁시켰다. 재현탁 세포의 소량의 분취액을 50㎖ 2YTCG에 접종하여 OD 600nm 0.05를 달성하고, 이어서, OD가 0.5에 도달될 때까지 250rpm으로 진탕하면서 37℃에서 성장시켰다. 얻어진 배양물을 M13K07 헬퍼 파지(뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs))로 감염시키고 나서, 파지 패키징을 허용하기 위해 진탕하면서 밤새 25℃에서 인큐베이션시켰다. 구조된 파지 입자를 함유하는 배양 상청액은 2500xG에서 원심분리에 의해 맑아졌고, a) 후속적 패닝 라운드 또는 b) fab 결합 선별을 위해 1㎖를 옮겼다.

[0670] 파지 패닝 라운드 2 내지 3: 이전의 라운드로부터 구조된 파지 상청액을 파지 라이브러리 대신 사용한 것을 제외하고, 제2 및 제3 패닝 라운드를 상기 단계에 따라 수행하였다. 사용한 세척 조건, 고갈 및 항원 농도를 표 1에 열거한다.

[0671] 2.6. 주변세포질 추출물로부터 제조된 fab를 이용하는 결합 선별

[0672] 2.6.1. Fab 발현 벡터: XOMA031 라이브러리는 fab 발현 벡터로서 또한 작용하는 파지미드 작제물에 기반하였다. 이들 벡터는 fab 중쇄 및 경쇄 발현 카세트, 항체 유전자의 발현을 유도하기 위한 lac 프로모터, 및 암피실린 내성 유전자를 함유한다. 항체쇄는 주변세포질 공간 내로 N-말단 신호 펩타이드의 분비를 유도하도록 N-말단 신호 펩타이드를 부가한다. 중쇄의 C-말단은 파지 입자 내로 혼입을 위해 절단 유전자 III 단백질 서열을 운반한다. 중쇄는 또한 헥사-히스티딘, c-myc 및 V5 친화도 태그를 운반한다. 이콜라이 내로 이들 벡터의 형질전환 및 아이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라노사이드(IPTG)에 의한 유도는 가용성 fab 분자의 주변세포질 발현을 초래한다.

[0673] 2.6.2. Fab PPE 생성: 패닝 라운드 3으로부터의 용리된 파지 풀을 희석시키고 나서, TG1 이콜라이 세포(루기겐(Lucigen))에 감염시켜서, 2YTCG 한천 플레이트 상에서 펼쳤을 때 단일 콜로니를 생성하였다. 이는 단일 fab 클론을 운반하는 각각의 콜로니를 생성하였다. Qpix2 기기(몰레큘러 디바이스)를 이용하여 96-웰 딥 웰 차단(VWR)에서 1㎖ 2YTCG 종균 배양물 내로 개개 클론을 접종하였다. 이들 종균 배양물을 멀티트론(Multitron) 3㎜ 인큐베이터(인포르스(Infors))에서 37℃에서 700rpm로 진탕하면서 밤새 성장시켰다. fab 발현을 위해, 0.1% 글루

코스 및 100㎍/㎖ 암피실린과 함께 1㎖ 2YT를 함유하는 딥 웰 플레이트의 제2 세트에 1㎖ 종균 배양물 중 20㎕를 옮겼다. 평균 OD 600㎚가 0.5 내지 1.0가 되고, IPTG(테크노바)를 첨가함으로써 단백질 발현이 최종 농도 1 mM로 유도될 때까지 배양물을 성장시켰다. 발현 배양물을 멀티트론(Multitron) 기기에서 25℃, 700rpm으로 진탕하면서 밤새 인큐베이션시켰다.

[0674] 이콜라이 주변세포질 내로 분비된 Fab 단백질을 분석을 위해 추출하였다. 2500xG에서 원심분리에 의해 세포를 채취하고 나서, 상청액을 버리고, 펠렛을 75㎕ 빙냉 PPB 완충제(테크노바) 중에서 재현탁시켰다. 추출물을 4℃에서 10분 동안 1000rpm으로 진탕하면서 인큐베이션시키고, 225㎕ 빙냉 ddH20를 첨가하고 나서, 추가 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 얻어진 주변세포질 추출물(PPE)을 2500xG에서 원심분리에 의해 맑아지게 하고, ELISA 및 FACS 분석을 위해 별개의 플레이트 또는 관에 옮겼다. 모든 추출 완충제는 무 EDTA 완전 프로테아제 저해제(로슈(Roche))를 함유하였다.

[0675] 샘플의 각각의 플레이트는 또한 음성 대조군으로서 작용하도록 중복 "블랭크 PPE"를 포함하였다. 이들은 접종되지 않은 2개의 1㎖ 배양물을 의도적으로 남기고, 이어서 그들을 fab PPE와 동일한 방법으로 처리함으로써 생성되고, 이에 의해 박테리아 성장이 없고, 따라서 fab 발현이 없는 샘플을 생성하였다.

[0676] 2.6.3. ELISA에 의한 1차 선별: ELISA에 의한 PVRIGHH에 대한 결합을 위해 서브-캠페인 당 PPE 추출물의 2개 96-웰 플레이트를 시험하였다. 단백질의 비-바이오틴일화된 형태가 바이오틴 또는 스트렙타비딘-결합제의 선택을 피하기 위해 ELISA 선별에 대해 사용되었다는 것을 주목한다. PVRIGHH 재조합 단백질을 인산염 완충 식염수(PBS) 중에서 2㎍/㎖로 희석시키고, 4℃에서 밤새 고결합 EIA/RIA 플레이트(코스타)의 웰 상에서 50㎕ 분취액을 코팅하였다. 코팅 플레이트 웰을 PBS로 2회 린스하고 나서, 실온(RT)에서 1시간 동안 300㎕ 차단 완충제(PBS 중에서 5% 탈지유 분말, pH 7.4)와 함께 인큐베이션시켰다. 차단 완충제를 제거하고 나서, 플레이트를 PBS로 2회 더 린스하였다. 플레이트-결합 PVRIG를 PPE와 함께 인큐베이션시키고 나서, 실온에서 1시간 동안 3% 탈지유로 사전 차단시켰다. 플레이트를 PBS-T(PBS 7.4, 0.05% 트윈20)로 3회, 이어서, PBS로 3회 세척하고 나서, 50㎕/웰 HRP-컨쥬게이팅된, 항-인간 Fab 2차 항체(잭슨 이뮤노리서치)를 PBS 중의 5% 우유 중에서 1:2000 희석으로 첨가하였다. 이를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고 나서, 플레이트를 다시 세척하였다. 50㎕의 슈어블루 TMB 기질(KPL Inc)을 첨가하고 5 내지 20분 동안 인큐베이션시킴으로써 모든 웰에서 ELISA 신호를 발생시켰다. 50㎕ 2N H2SO4(VWR)를 첨가함으로써 HRP 반응을 중단시키고, 스펙트라맥스(몰레큘러 디바이스) 또는 엔비전(퍼킨엘머) 분광광도계 상에서 흡광도 신호를 450㎚에서 판독하였다. 배경(블랭크 PPE) 비가 3 초과인 신호를 나타낸 웰을 양성 히트로서 선택하였다.

[0677] 2.6.4. ELISA 양성 fab의 서열 분석: ELISA 선별로부터의 양성 히트를 선택하고, 새로운 96-웰 플레이트 내로 재배열하였다. 클론을 밤새 37℃에서 성장시키고 나서, 중쇄 및 경쇄-특이적 프라이머를 이용하여 플라스미드 DNA를 시퀀싱하였다. 서열을 조립하고 나서, 엑사브랙터(Xabtracker)(XOMA) 소프트웨어를 이용하여 분석하였다. 중쇄 CDR3에서 하나 초과의 비보존적 차이가 있다면 클론은 서열-독특한 것으로 여겼다. 동일 또는 유사한 중쇄를 갖지만, 상당히 상이한 경쇄를 갖는 클론을 본래의 클론의 형제(sibling)로서 표지하였다.

[0678] 2.6.5. PPE로서 fab의 FACS 선별: 서열-독특 ELISA-양성 fab 클론을 선택하고 나서, 형광-활성화 세포 분류(FACS)에 의해 PVRIG 과발현 세포에 결합하는 그들의 능력에 대해 분석하였다. 인간 PVRIG 항원을 과발현시키는 HEK293 세포를 이용하여 분석을 수행하였다. 병행 실험에서, 비형질감염 HEK293 세포를 각각의 fab 샘플에 대한 음성 대조군으로서 사용하였다.

[0679] 서열-독특 ELISA-양성 fab 클론에 대한 PPE를 상기 기재한 바와 같이 생성하였다. FACS 완충제(1% BSA 및 PBS 중의 0.1% 아자이드나트륨)를 이용하여 모든 분석을 수행하였다. 인간 PVRIG 및 비형질감염 HEK293 세포를 채취하고 나서, 2회 세척하고, $2x10^6$개 세포/㎖의 밀도로 재현탁시켰다. 세포의 25㎕ 분취액을 각각의 PPE 샘플 25㎕와 혼합하고 나서, 1시간 동안 4℃에서 부드럽게 진탕하면서 인큐베이션시켰다. 두 블랭크 PPE 대조군을 분석에서 포함하였다. 플레이트를 200㎕의 FACS 완충제 중에서 1회 세척하고 나서, 마우스 항-C-myc 항체(로슈)의 2㎍/㎖ 희석 50㎕을 각각의 웰에 첨가하였다. 30분 동안 4℃에서 인큐베션한 후에, 세포를 다시 세척하고 나서, 염소 항 마우스 fab-AF647(잭슨 이뮤노리서치) 5㎍/㎖ 희석물 25㎕를 각각의 PPE 및 음성 대조군 웰에 첨가하였다. 모든 2차 항체를 30분 동안 4℃에서 인큐베이션시켰다. 2회의 세척 후에, 세포를 최종 용적 50㎕의 고정 완충제(FACS 완충제 중의 2% 파라폼알데하이드) 중에서 재현탁시켰다. 지정된 살아있는 게이트에서 웰 당 대략 5000회 사건에 관해 인텔리사이트(Intellicyt) HTFC 선별 시스템 상에서 샘플을 판독하였다. FlowJo(미국 캘리포니아주에 소재한 드 노보 소프트웨어(De Novo Software))를 이용하여 데이터를 분석하였고, 엑셀에 보냈다. 인간 PVRIG 과발현 HEK 세포 및 비형질감염 293 세포에 대한 평균 형광 강도(MFI)의 비를 소프트웨어(XOM

A)를 이용하여 계산하였다. 각각의 플레이트 상에서 양성 히트를 평균 블랭크 PPE 대조군 신호보다 5배 더 큰 MFI 비를 제공한 것으로서 동정하였다.

[0680] [fab 히트의 재형식화 및 인간 IgG 분자로서 생성: 잠재적 PVRIG 결합 fab를 추가 특성규명을 위해 전장 인간 IgG로 전환시켰다. 가변 중쇄, 람다 및 카파 도메인 유전자의 PCR 증폭에 의해 단백질 발현 작제물을 유도하였는데, 이는 각각 pFUSE-CHIg-hG1(인간 IgG1 중쇄), pFUSE2-CLIg-hK(인간 카파 경쇄) 또는 pFUSE2-CLIg-hL2(인간 람다 2 경쇄) 벡터(모든 발현 벡터를 인비보겐(Invivogen)으로부터 공급됨)에 서브 클로닝된다.

[0681] Expi293 배지(라이프 테크놀로지즈)에서 $6x10^5$개 세포/㎖로 Expi293 배지(라이프 테크놀로지즈)를 파종하고 나서, 125rpm에서 진탕하면서 8% CO2의 습한 분위기에서 72시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 이 세포 저장액을 사용하여 Expi293 배지에서 2.0 $x10^6$개 세포/㎖에서 발현 배양물을 파종하였다. 이들 배양물을 135rpm에서 진탕하면서 24시간 동안 상기와 같이 인큐베이션시켰다.

[0682] 형질감염을 위해, 세포를 Expi293 배지에서 $2.5x10^6$개 세포/㎖로 다시 희석시켰다. 항체 중쇄 및 경쇄에 대한 단백질 발현 작제물을 1:2의 비로 혼합하였다. 모든 30㎖의 발현 배양물 용적에 대해, 30㎍의 DNA 및 81㎕의 엑스피펙타민(라이프 테크놀로지즈)을 Opti-MEM(라이프 테크놀로지즈)을 이용하여 각각 별개로 1.5㎖로 희석시키고 나서, 5분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 희석시킨 DNA 및 엑스피펙타민을 혼합하고 나서, 실온에서 20분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 이를 진탕 플라스크에서 발현 배양물에 첨가하고 나서, 125rpm에서 진탕시키면서 상기 기재한 바와 같이 인큐베이션시켰다.

[0683] 형질감염 후 대략 20시간에, 150㎕의 엑스피펙타민 293 형질감염 인핸서 1 및 1.5㎖의 엑스피펙타민 293 형질감염 인핸서 2를 각각의 플라스크에 첨가하였다. 배양물을 추가 5일 동안(총 형질감염 후 6일) 인큐베이션시키고 나서, 원심분리에 의해 상청액을 채취하였다. AKTA 퓨어 FPLC(GE 헬스케어 바이오-사이언시즈) 및 HiTrap MabSelect Sure 친화도 칼럼(GE 헬스케어 바이오-사이언시즈)를 이용하여 제조업자의 설명서에 따라 상청액으로부터 IgG를 정제하였다.

[0684] 재형식화한 IgG1 항체의 FACS 선별: 정제된 항체의 용량 의존적 적정을 수행한 것을 제외하고, 재형식화한 항체의 FACS 선별을 본 명세서에 기재된 PPE 기반 선별과 유사하게 행하였다. 인간 PVRIG 과발현 HEK293 세포, 또는 비형질감염 HEK293 세포를 4℃에서 60분 동안 FACS 완충제 중에서 항 PVRIG 항체 또는 아이소타입 대조군의 농도를 달리하여(0 내지 10㎍/㎖) 인큐베이션시켰다. 세포를 FACS 완충제 중에서 1회 세척하고 나서, 1:200으로 희석시킨 50㎕의 알렉사 플루오르 647 컨쥬게이팅된 항-인간 IgG(fab 단편 특이적) 중에서 재현탁시키고 나서, 4℃로 암실에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 2회 세척하고 나서, 최종 용적 80㎕의 FACS 완충제 및 1:1000으로 희석시킨 요오드화 프로피듐(바이오레전드 카탈로그 번호 421301) 중에서 재현탁시켰다. 인텔리사이트(Intellicyt) HTFC 선별 시스템(인텔리사이트)을 이용하여 샘플을 분석하였다. FlowJo(드노보(DeNovo))를 이용하여 데이터를 분석하고 나서, 엑셀(마이크로소프트)에 보내고, 그래프패드 프리즘(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)에서 플롯팅하였다.

[0685] 결과

[0686] PVRIGHH 재조합 단백질의 기능성 QC: 랩칩 시스템을 이용하여 미소유체 모세관 전기영동에 의해 PVRIGHH 단백질의 순도를 평가하였다. 환원 조건 하에서, 재조합 단백질을 그의 계산 분자량 80.4kDa과 일치되게 80kDa에서 이동시키고, 99% 순도를 나타내었다(데이터 미제시). 비환원 조건 하에서, Fc 상호작용에 기인하는 단백질의 이량체 형태의 존재로부터 초래될 가능성이 있는 하나의 추가적인 피크를 관찰하였다.

[0687] ELISA에서 PVRL2(PVRIG에 대한 공지된 리간드)에 대한 그의 결합을 평가함으로써 재조합 단백질의 기능적 완전함을 평가하였다. PVRL2에 대한 PVRIGHH의 결합을 위해 용량-의존적 반응을 관찰하였다(데이터 미제시). 비교하면, 부적절한 인간 IgG1 Fc 대조군에 대한 결합은 관찰되지 않았다. 종합하면, 이는 PVRIGHH 재조합 단백질이 고순도를 가지며, 기능적으로 활성이고, 따라서 바이오패닝에 적합하다는 것을 나타내었다.

[0688] 바이오틴일화된 PVRIGHH 재조합 단백질의 QC: 바이오틴일화된 PVRIGHH 단백질의 순도를 랩칩 시스템을 이용하여 미소유체 모세관 전기영동에 의해 평가하였다. 비-바이오틴일화된 재조합 단백질과 바이오틴일화된 재조합 단백질 사이의 상당한 차이는 없었다(데이터 미제시). 추가적인 44.3kDa 피크가 바이오틴일화된 단백질 샘플에서 관찰되었다는 것을 주목한다. 이 피크는 PVRIGHH 단백질의 단량체 형태로부터 초래될 수 있거나 또는 바이오틴일화 키트의 중단 반응의 결함일 수 있다.

[0689] 스트렙타비딘-코팅 EIA 플레이트 상에서 바이오틴일화된 단백질을 인큐베이션시키고, HRP-컨쥬게이팅된 항 인간

IgG1 Fc 2차 항체를 이용하여 결합 단백질을 검출함으로써 성공적인 바이오틴일화를 확인하였다. 스트렙타비딘-코팅 EIA 플레이트에 대한 바이오틴일화된 PVRIGHH의 결합은 상업적으로 공급된 부적절한 바이오틴일화된 단백질과 비슷하였다(데이터 미제시).

[0690] 파지 패닝: XOMA031 인간 fab 항체 파지 디스플레이 라이브러리(캘리포니아주 버클리에 소재한 XOMA 코포레이션)에 대한 파지 패닝을 위해 바이오틴일화된 PVRIGHH 단백질을 사용하였다. 세척 엄격도, 항원 농도 및 Fc 결합제의 고갈의 4가지 상이한 조합(서브-캠페인 A 내지 D) 하에서 3 라운드의 바이오패닝을 수행하였다. 파지 산출 역가를 이용하여 각각의 라운드의 성공을 추정하였다. 패닝 서브-캠페인의 성공, 예컨대 라운드 1 후에 파지 역가의 상당한 감소, 라운드 2 및 3 후에 파지 역가의 증가 또는 유지 및 세척 엄격도의 증가 및 항원 농도의 감소 시 파지 역가의 감소를 나타내기 위해 정량적 가이드라인을 사용하였다. 모두 4가지 서브-캠페인은 서브-캠페인 중에서 일치되는 예상 범위에서 파지 역가를 초래하였다(데이터 미제시).

[0691] fab PPE의 파지 산출의 선별: 4가지 서브-캠페인 각각에 대한 fab 클론(PPE로서)의 두 96-웰 플레이트를 선별하여 바이오패닝의 성공을 평가하였다. 결과를 표 3에 요약하고 나서, 이하에 추가로 상세하게 논의한다. 전반적으로, 모두 4가지의 서브-캠페인은 상당한 수의 PVRIGHH 특이적 fab를 수득하였다. 총 49가지의 표적-특이적 독특한 fab를 동정하였다. 서브-캠페인 B 및 D는 가장 높은 ELISA 히트율 및 FACS 상관관계를 나타내었고, 연장된 선별을 위해 선택하였다.

표 3

fab PPE의 파일럿 선별의 요약. 각각의 서브-캠페인에 대해, 선별한 클론의 총 수, ELISA 히트, FACS 히트 및 서열 독특성을 열거한다. 오픈 리딩 프레임(Open reading frame: ORF)은 전장 fab로서 성공적으로 시퀀싱된 클론을 나타낸다. 특이성은 ELISA에서 부적절한 단백질에 대한 비특이적 결합의 결여에 기반한다. FACS 상관관계는 또한 FACS 양성인(PVRIG 과발현 HEK293 세포에 특이적으로 결합된) ELISA 히트의 백분율을 나타낸다.

	서브 A	서브 B	서브 C	서브 D	전체
선별 클론	182	182	182	182	728
ELISA 양성 (>3 S/N)	48	51	44	68	211
ELISA 히트율	26%	28%	24%	37%	29%
ORF	36 (75%)	45 (88%)	35 (80%)	63 (93%)	179 (85%)
독특한 서열	25	21	17	31	73
다양성	69%	47%	49%	49%	41%
ELISA에 의한 특이성*	100%	100%	100%	100%	100%
FACS 결합제 (>5 S/N)	14	17	14	24	49**
FACS 상관관계	56%	81%	82%	77%	67%

*부적절한 Fc 컨쥬게이트 또는 PVRL2에 대한 비특이적 결합 없음; **35개의 독특한 HC, 14개의 형제

[0692]

[0693] 1차 fab 선별(ELISA): 각각의 서브-캠페인에 대한 PPE의 2개의 96-웰 플레이트(182개의 fab 클론)을 PVRIGHH 재조합 단백질에 대해 ELISA에 의해 선별하였다. 바이오틴일화된 단백질을 패닝에 대해 사용하였지만, 바이오틴 또는 스트렙타비딘-특이적 결합제의 검출을 피한 비-바이오틴일화된 형태가 ELISA 선별에 대해 사용되었다는 것을 주목한다. '양성' 신호에 대한 역치를 표적-특이적 결합(블랭크 PPE 대조군 신호)의 3배 비로 설정하였을 때 4개의 서브-캠페인은 24 내지 37% 범위의 ELISA 히트율을 초래하였다.

[0694] 2차 선별(DNA 서열 분석, ELISA 및 FACS) fab: 풍부하지 않은 fab를 선택하기 위해 ELISA 양성 클론을 시퀀싱하

였다. 73개의 서열-독특 fab 클론을 동정하였다. 19개의 클론은 서브-캠페인 A에 대해 독특하였고, 13개의 클론은 서브-캠페인 B에 대해 독특하였으며, 10개의 클론은 서브-캠페인 C에 대해 독특하였고, 18개의 클론은 서브-캠페인 D에 대해 독특한 반면, 남아있는 23개의 클론은 캠페인 간에 공유되었다. 서열 독특, ELISA-양성 fab 클론을 PPE로서 재발현시키고 나서, FACS에 의한 특이적 결합에 대해 선별하였다. 73개의 독특한 클론 중에서 총 49개를 PVRIG 특이적 ELISA 및 FACS 결합제(2.6.5에서 확인한 기준에 따라) 동정하였다. 49 FACS 결합제는 독특한 경쇄를 갖지만 독특한 클론 중 하나를 갖는 중쇄를 공유하는 독특한 중쇄 및 14개의 형제가 있는 35개의 항체에 대응한다. FACS 결합 데이터의 요약을 표 4에 제시한다.

[0695] 서열 독특한 fab를 또한 비특이적 결합에 대해 시험하였다. 분석한 모든 fab PPE는 블랭크 PPE 대조군보다 3배 더 큰 분석 신호로 PVRIGHH 재조합 단백질에 결합되었다. 병행 분석에서, fab PPE를 동일한 IgG1 Fc 영역을 갖는 두 부적절한 단백질뿐만 아니라 PVRL2 재조합 단백질에 대한 결합에 대해 시험하였다. 클론 중 어떤 것도 대조군에 대해 상당한 비특이적 결합을 나타내지 않았는데, 이는 선택된 fab가 PVRIG에 대해 특이적이라는 것을 시사한다.

표 4

PVRIG fab에 대한 FACS 결합 요약. 모든 독특한 ELISA 양성 fab를 FACS에 의해 분석하였다. 평균 형광 강도(MFI)를 PVRIG 과발현 HEK293 세포뿐만 아니라 비형질감염 HEK293 세포에 대해 측정하였다. 표적-특이적 대 표적을 벗어난 결합에 대한 MFI 비를 계산하였다. 5 초과의 MFI 비를 갖는 클론을 히트로서 선택하고, 이하에 열거한다.

fab 클론	MFI 비	fab 클론	MFI 비
CPA.7.001	11	CPA.7.026	5.3
CPA.7.002	8.9	CPA.7.027	9.2
CPA.7.003	9.5	CPA.7.028	17
CPA.7.004	9.3	CPA.7.029	6.7
CPA.7.005	6.5	CPA.7.030	15
CPA.7.006	9.6	CPA.7.031	8.5
CPA.7.007	14	CPA.7.032	7.6
CPA.7.008	14	CPA.7.033	22
CPA.7.009	10	CPA.7.034	7.7
CPA.7.010	7.6	CPA.7.035	14
CPA.7.011	10	CPA.7.036	5
CPA.7.012	19	CPA.7.037	5.3
CPA.7.013	12	CPA.7.038	6.3
CPA.7.014	14	CPA.7.039	12
CPA.7.015	15	CPA.7.040	12
CPA.7.016	7.6	CPA.7.041	7.6
CPA.7.017	13	CPA.7.042	5.4
CPA.7.018	7.8	CPA.7.043	13
CPA.7.019	16	CPA.7.044	7.9
CPA.7.020	6.9	CPA.7.045	7.8
CPA.7.021	15	CPA.7.046	10
CPA.7.022	7.5	CPA.7.047	8.4
CPA.7.023	12	CPA.7.049	10
CPA.7.024	9.8	CPA.7.050	22
CPA.7.025	6		

[0696]

[0697] ELISA 및 FACS 양성 fab의 hIgG1로의 재형식화: 모든 독특한 ELISA 및 FACS 결합제를 Expi293 세포 내 인간 IgG1 분자로서 발현을 위해 재형식화하였다. 본래 49개의 항체 중에서, 44개는 전장 항체로서 성공적으로 발현되었다. 부적절한 인간 IgG1 아이소타입 대조군과 함께 PVRIG 과발현 HEK293 세포에 대한 보유된 결합을 위해 이들 재형식화된 항체를 시험하였다. 비형질감염 HEK293 세포에 대해 모든 항체를 또한 시험하였다. 얻어진 결합 결과를 사용하여 항체의 특이성을 입증하고, 또한 평형상태 결합 상수(KD)를 계산하기 위해 플롯팅하였다. 남아있는 44개의 항체 중 9개는 약한 결합 또는 상당한 비특이적 결합을 나타내었다. 남아있는 35개의 항체를 세포 기반 기능성 분석에서 추가 분석을 위해 선택하였다. 이들 항체의 FACS-기반 KD를 표 6에 열거한다. KD 값 범위 0.30nM 내지 96nM(중앙값 9.4nM)는 패닝 캠페인으로부터 얻은 대부분의 항체가 매우 특이적이고 PVRIG에 고친화도로 결합한다는 것을 시사한다.

표 5

재형식화된 항체의 발현 및 결합. 모든 독특한 ELISA 및 FACS 양성 fab를 인간 IgG1 백본으로 재형식화하였다. PVRIG 과발현 HEK293 세포에 대해 용량 적정에 의해 FACS KD 값을 결정하였다. 표적을 벗어난 결합을 비형질감염 HEK293 세포에 대해 용량 적정에 의해 결정하였다.

항체	FACS KD (nM)	항체	FACS KD (nM)
CPA.7.001	발현 없음	CPA.7.026	비-결합제
CPA.7.002	44.35	CPA.7.027	비-결합제
CPA.7.003	비특이적 결합	CPA.7.028	7.14
CPA.7.004	21.71	CPA.7.029	약한 결합
CPA.7.005	95.56	CPA.7.030	발현 없음
CPA.7.006	발현 없음	CPA.7.031	비-결합제
CPA.7.007	0.73	CPA.7.032	8.78
CPA.7.008	발현 없음	CPA.7.033	12.8
CPA.7.009	33.00	CPA.7.034	14.2
CPA.7.010	21.89	CPA.7.035	비-결합제
CPA.7.011	66.02	CPA.7.036	6.0
CPA.7.012	0.30	CPA.7.037	비특이적 결합
CPA.7.013	발현 없음	CPA.7.038	20.26
CPA.7.014	2.04	CPA.7.039	3.76
CPA.7.015	1.34	CPA.7.040	0.79
CPA.7.016	22.02	CPA.7.041	52.2
CPA.7.017	1.82	CPA.7.042	24.26
CPA.7.018	9.29	CPA.7.043	13.2
CPA.7.019	0.45	CPA.7.044	9.4
CPA.7.020	86.97	CPA.7.045	3.73
CPA.7.021	11.22	CPA.7.046	비특이적 결합
CPA.7.022	4.17	CPA.7.047	5.36
CPA.7.023	4.08	CPA.7.049	19.9
CPA.7.024	9.08	CPA.7.050	68.3
CPA.7.025	비-결합제		

[0698]

[0699] 요약 및 결론

[0700] 면역항암제 표적 PVRIG using a 항원의 재조합 Fc-태그된 형태를 이용하여 면역항암제 표적 PVRIG에 대해 결합제를 단리시키기 위해 파지 디스플레이 항체 디스커버리 캠페인을 수행하였다. 품질 관리 분석은 패닝 항원이 순수하고 기능적으로 활성이라는 것을 나타내었다. 패닝 노력은 재조합 단백질로서 그리고 세포 표면 상에서 PVRIG 표적에 특이적으로 결합된 49개의 독특힌 fab 클론을 수득하였다. 물론, 35개는 인간 IgG1 항체로서 성공적으로 생성되었고, PVRIG에 대한 특이적 결합을 보유하는 것으로 나타났다. 항체의 이런 풀은 FACS 분석에서 고친화도를 나타내고, 35개의 항체 결합 중 18은 KD < 10 nM이었다.

[0701] **실시예 10 ELISA에 의해 PVRIG와 PVRL2 간의 상호작용을 차단하는 항-인간 PVRIG fab의 능력 입증.**

[0702] **방법**: 인간 PVRL2-His(카탈로그 번호 2229-N2-050/CF, 알앤디 시스템즈)을 ELISA 플레이트 상에서 코팅하였다. 5% 탈지유 중에서 1:1로 희석시킨 Fab 주변세포질 추출물(PPE)을 1㎍/㎖(최종 농도)의 인간 PVRIG-Fc와 함께 15분 동안 실온에서 사전인큐베이션시켰다. fab-수용체 혼합물을 ELISA 플레이트 상에 코팅한 PVRL2-His에 결합시켰다. HRP에 컨쥬게이팅된 항-인간 Fc 항체(잭슨 이뮤노 리서치 카탈로그 번호 709-035-098)를 이용하여 PVRIG-Fc/PVRL2-His 상호작용을 프로빙하였다. PPE(음성 웰)의 부재 하에서, 강한 양성 신호가 예상되었다. 차단 fab에 대해, 신호는 상당히 감소될 것이다. 음성 웰보다 5배 초과로 더 낮은 신호를 갖는 fab 클론(80% 초과 차단)을 차단 fab로서 선택할 수 있었다.

[0703] 프로토콜:

[0704] ELISA 플레이트(코스타 9018)를 50㎕의 2㎍/㎖ 항원으로 코팅하고 나서, 4℃에서 밤새 저장하였다. 항원-코팅 플레이트를 1X PBS로 3회 세척하였다. 플레이트를 PBS 중의 5% 탈지유 200㎕로 차단하고 나서, 1시간 동안 실온에서(실온) 인큐베이션시켰다. 다음에, 플레이트를 1X PB로 세척하였다.

[0705] 50㎕/웰의 Fab PPE(5% 탈지유 중에서 희석)를 첨가한 후에, 플레이트를 각각의 웰에 첨가한 1㎍/㎖의 인간 PVRIG-Fc와 함께 사전인큐베이션시켰다. "fab가 없는" 대조군을 2개 웰을 이용하여 수행하였다.

[0706] 플레이트를 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다.

[0707] 플레이트를 1X PBS로 3회 세척하고 나서, 1X PBS로 3회 세척하였다.

[0708] PBS 중의 5% 우유 중에서 희석시킨 HRP-컨쥬게이팅된 2차 항체(잭슨 이뮤노 리서치, 709-035-098) 50㎕/웰을 첨가한 후에, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다.

[0709] 플레이트를 1X PBS로 3회 세척하고 나서, 1X PBS로 3회 세척하였다.

[0710] 50㎕/웰의 TMB 기질을 첨가하고 색이 전개될 때까지 기다린 후에, 50㎕/웰의 2N H2SO4를 첨가함으로써 반응을 중단하였다. 흡광도를 450㎚에서 측정하였다.

[0711] 결과

[0712] 도 52는 PVRIG에 대한 PVRL2 결합의 적어도 80%를 차단하는 능력에 대해 시험 항-PVRIG 항체의 결과를 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 매우 다수의 이러한 항체는 결합의 적어도 80%를 성공적으로 차단할 수 있었다. 구체적으로는 성공적으로 차단되는 항체는 다음과 같이 표기한다:

[0713] CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, CPA.7.019, CPA.7.021, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050,

[0714] **실시예 11: 인간 PVRIG 융합 단백질에 대한 37개의 항 PVRIG IgG 항체 결합의 에피토프 결합의 표면 플라즈몬 공명 연구**

[0715] 물질 및 방법

[0716] 모든 샘플을 실험 동안 4℃에서 유지하면서 22℃에서 ProteOn XPR 36 기기를 이용하여 실험을 수행하였다.

[0717] 단계 1: 다음의 항-PVRIG mAb를 각각 10mM 아세트산 나트륨, pH 5.0에서 대략 10㎍/㎖로 희석시키고 나서, 표준 아민 결합을 이용하여 ProteOn GLC 바이오센서 칩 상에서 독립적 스팟 상에 공유적으로 고정시켰다:

[0718] CPA.7.002 CPA.7.017 CPA.7.033

[0719] CPA.7.003 CPA.7.018 CPA.7.034

[0720] CPA.7.004 CPA.7.019 CPA.7.036

[0721] CPA.7.005 CPA.7.020 CPA.7.037

[0722] CPA.7.007 CPA.7.021 CPA.7.038

[0723] CPA.7.009 CPA.7.022 CPA.7.039

[0724] CPA.7.010 CPA.7.023 CPA.7.040

[0725] CPA.7.011 CPA.7.024 CPA.7.043

[0726] CPA.7.012 CPA.7.026 CPA.7.045

[0727] CPA.7.014 CPA.7.028 CPA.7.046

[0728] CPA.7.015 CPA.7.029 CPA.7.047

[0729] CPA.7.016 CPA.7.032 CPA.7.050

[0730] 활성화 단계는 5분 동안 수평 유동 방향으로 일어난 반면, 고정 단계는 수직 유동 방향으로 일어났다. 표면 활성화 후 4분 동안 MAb를 주입하였다. 수평 "스팟사이"가 기준 표면으로서 사용될 수 있도록 각각 5분에 수직과 수평 위치 둘 다에서 차단 단계가 생겼다. MAb를 대략 450RU 내지 5000RU 범위에서 고정시켰다. 추가적인 mAb CPA.7.041을 또한 이 연구에서 비닝하였지만, 용액 중의 분석물로서만 사용하였다. 이하 참조.

[0731] 단계 2: 예비 실험은 25㎕/분의 유속으로 3분 동암 모든 고정 mAb에 대해 대략 20nM PVRIG 항원(PVRIGHH-2-1-1 #448, 젠스크립트)을 주사한 다음, GLC 칩 어레이 내 mAb의 수평의 행에 따라 pH 2.0 또는 pH 2.5에서 10 mM 글리신-HCl의 30초 펄스에 의한 재생의 몇몇 주기를 수반하였다. 100㎍/㎖ BSA를 지니는 탈기 PBST(0.05% 트윈 20이 있는 PBS) 실행 완충제에서 항원 샘플을 제조하였다. 이들 예비 실험은 클론 CPA.7.026 및 CPA.7.029가 항원에 결합되지 않고, 따라서 비닝되지 않는다는 것을 나타내었다. ProteOn 어레이 상에 남아있는 mAb는 항원에 대한 재생 가능한 결합을 나타내었다.

[0732] 단계 3: fc-융합 PVRIG 항원의 2가 때문에 "예비 혼합" 에피토프 비닝 프로토콜을 수행하였다. 이 프로토콜에서, 단계 1에 열거한 각각의 mAb + mAb CPA.7.041를 PVRIG 항원과 예비 혼합하고, 이어서, 모든 고정 mAb에 대해 3분 동안 주입하였다. 각각의 mAb의 몰 결합 부위 농도는 과량의 몰 항원 결합 부위 농도였다. 각각의 mAb의 최종 결합 부위 농도는 대략 400nM이고, 항원의 최종 결합 부위 농도는 대략 20nM이었다. 실험 내내 고정 mAb의 활성을 모니터링하기 위해 바로 8개의 mAb 주입 주기 후에 항원-단독 대조군 주기를 수행하였다. 이중-참조를 위해 약 8개마다의 mAb 주입 주기 후 완충제 블랭크 주사를 또한 수행하였다. 추가적인 대조군은 예비 혼합 주입 주기와 동일한 농도에서 모든 고정 mAb에 대해 단독으로 주입된 mAb를 각각 포함하였다. 어레이 내 mAb의 행이 재현되는지에 따라서 pH 2.0 또는 pH 2.5에서 10 mM 글리신-HCl의 30초 펄스로 모든 표면을 재현하였고, 모든 주기를 25㎕/분의 유속에서 실행하였다. MAb 및 항원 샘플을 100㎍/㎖ BSA를 지니는 탈기 PBSST 실행 완충제에서 제조하였다.

[0733] 단계 4: 이중-참조를 위해 스팟간 및 완충제 블랭크를 이용하는 ProteOn 매니저 버전 3.1.0.6을 이용하여 센소그램 데이터를 처리하고, 참조하였다. 결합 with the mAb-단독 주입에 의한 상당한 결합이 관찰된 주입 기준으로서 mAb-단독 대조군 주입을 사용하였다. 혼합된 mAb 및 고정된 mAb에 대한 항원의 주입으로부터 결합이 관찰되지 않거나 또는 동일한 고정 mAb에 대해 항원-단독 대조군 주입에 비해 결합이 상당히 감소되었다면, 항체 쌍을 공유된 항원 결합 에피토프(도 43의 행렬에서 적색 "0"으로 표기)를 갖는 것으로 분류하였다. 항체쌍을 상이한 항원 에피토프에 대한 결합으로서, 또는 혼합된 mAb 및 항원의 주입이 동일한 고정 mAb에 대해 항원-단독 대조군과 유사하거나 또는 더 크게 고정 mAb에 대한 결합을 나타낸다면, 항원의 "샌드위칭"(도 43의 행렬에서 녹색 "1"로 표기함)으로서 분류하였다.

[0734] 단계 5: mAb CPA.7.041(#37)의 차단 패턴은 분석물로서만 연구하였는데, GLC 칩 어레이가 36개의 스팟만을 가지기 때문이다. 따라서 일관성을 위해, JMP 소프트웨어 버전 11.0.0을 이용하여 항원과 예비 혼합한 각각의 mAb에 대한 이진행렬 내 결합 패턴의 계층적 클러스터링(도 42에서 수직 패턴)을 수행하였다. 고정된 mAb의 차단 패턴(도 42에서 수평 패턴)은 또한 용액 중에서 예비 혼합된 mAb의 차단 패턴에 대한 비교로서 클러스터링하였다(데

이터 미제시, 논의를 위해 결과 참조).

[0735] 결과: 도 42는 mAb가 수직으로(표면 상의 mAb - "리간드") 그리고 수평으로(용액 중의 mAb - "분석물") 동일한 순서로 열거되는 각각의 mAb 쌍 사이의 차단("0") 또는 샌드위칭("1")의 이진행렬을 나타낸다. 분석물로서 모든 mAb에 대한 차단 패턴의 동일한 "빈"을 유사한 수직 패턴의 각각의 그룹 주변에서 검정색 박스로 도 42에서 강조한다. 도 43은 도 42의 행렬에서 수직(분석물) 차단 패턴의 계통도를 나타낸다. 동일한 차단 패턴을 나타내는 해당 mAb만이 함께 비닝되는 에피토프 "빈"의 엄격한 정의를 위해, 총 4개의 별개의 빈이 있다. 구체적으로는, 비닝된 35개의 mAb 중 33개는 2개의 빈을 포함하는데, 여기서 이들 두 빈 사이의 유일한 차이는 CPA.7.039에 대한 결합과 함께 샌드위치되는지(빈 2, 도 42 및 도 43 참조) 또는 결합을 차단하는지의(빈 1, 도 42 및 도 43 참조) 여부이다. 이는 CPA.7.039가 그 자신의 별개의 빈에 있다는 것을 의미한다. 네 번째 빈은 임의의 다른 34개의 mAb에 대한 항원 결합을 차단할 수 없는 mAb CPA.7.050만으로 이루어진다. 리간드로서 mAb의 차단 패턴의 계층적 클러스터링(도 42에서 수평 패턴)은 mAb CPA.7.039로 항원을 샌드위칭하는 mAb CPA.7.016를 나타내는 반면, 분석물로서, 이는 고정된 CPA.7.039에 대한 항원 결합을 차단한다. 따라서, 클론 CPA.7.016은 빈 1에서보다 빈 2에 위치될 것이다. 각각의 빈에서 mAb는 도 43에 열거된다. 각각의 빈을 나타내는 처리된 센소그램 데이터는 도 44 내지 도 47에 나타낸다.

[0736] 요약: 융합 인간 PVRIG에 의한 쌍별 차단 패턴에 따라 SPR을 이용하여 35개의 항-PVRIG IgG mAb를 비닝하였다. 에피토프 빈의 엄격한 정의에 의해, 총 4개의 별개의 빈이 있다. 35개의 mAb 중 33개는 그들의 각각의 성분 mAb가 클론 CPA.7.039로 항원을 차단 또는 샌드위치하는지의 여부만 다른 2개의 빈을 포함한다.

[0737] **실시예 12 주변세포질 추출물에서 제조된 50개의 항-PVRIG 인간 FABS의 표면 플라즈몬 공명 역학 선별**

[0738] **물질 및 방법**

[0739] 22℃에서 비어코어 3000 기기 및 ProteOn XPR 36 기기를 이용하여 모든 실험을 수행하였다.

[0740] **단계 1:** 22℃에서 주변세포질 추출물 상청액 내 모두 52개의 Fab의 몰 농도를 비아코어 3000 기기를 이용하여 정량화하였다. 각각의 fab를 20배 희석시키고, 이어서, CM5 비아코어 칩(GE 헬스케어)과 결합된 표면 아민을 이용하여 제조한 고밀도 항-인간 fab(GE 헬스케어 28-9583-25) 표면에 대해 5㎕/분으로 2분 도오안 주입하였다. 이어서, 알려진 농도(베틸 P80-115)에서 표준 인간 fab를 fab 상청액과 동일한 조건으로 항-fab 표면 위에 주입하였다. 0.01% BSA를 첨가한 탈기 HBSP인 실행 완충제(0.01 M HEPES, 0.15 M NaCl, 0.005% P20, pH 7.4)에서 샘플을 제조하였다. 각각의 fab 상청액으로부터의 각각의 SPR 센소그램의 결합 기울기는 상청액 중의 각각의 fab의 몰 농도를 추정하기 위해 CLAMP 3.40 소프트웨어를 이용하여 공지된 농도의 표준 인간 fab의 SPR 결합 기울기에 맞았다.

[0741] **단계 2:** ProteOn XPR 36 바이오센서를 이용하여 GLC 칩의 두 레인에 걸쳐 표준 아민 결합을 이용하여 고밀도 염소 항-인간 fc 다클론성 항체 표면(인비트로젠 H10500)을 제조하였다. 동일한 GLC 칩의 두 상이한 레인에 대해 표준 아민 결합을 이용하여 고밀도 항-마우스 fc 다클론성 항체 표면(GE 헬스케어 BR-1008-38)을 제조하였다. 모두 4가지의 포획 표면에 대한 활성화 및 차단 결합은 수직 유동 방향으로 일어났다. 이어서, 상청액 중의 각각의 fab를 주기 당 각각 대략 200RU 및 대략 290RU의 평균에서 하나의 고밀도 항-인간 fc 표면 및 하나의 항-마우스 fc 표면(각각)에 대해 포획된 fc-융합 인간 PVRIG(PVRIG-HH-2-1-1 #448, 젠스크립트) 및 fc-융합 마우스 PVRIG(PVRIG-MM-2-1-1 #198, 젠스크립트)에 대해 3가지 농도로 주입하였다. 각각의 fab 연속 농도를 2분 동안 주입한 다음, 50㎕/분의 유속에서 10분 해리시켰다. 시작 농도 범위(단계 1에서 결정한 바와 같음)는 각각의 fab에 대해 가장 고농도의 2회의 3배 희석에 의해 대략 20nM 내지 대략 400nM이었다. Fab를 0.05% 트윈 20 및 0.01% BSA를 첨가한 탈기 PBS인 실행 완충제로 희석시켰다. 항-인간 fc 포획 표면을 각각의 주기 후에 146 mM 인산의 2회 30초 펄스로 재현하고, 항-마우스 fc 표면을 각각의 주기 후에 10mM 글리신, pH 1.7의 2회 30초 펄스로 재현하였다.

[0742] **단계 3:** 포획 PVRIG에 대한 상청액 결합에서 fab의 센소그램 데이터를 처리하고 나서, ProteOn Manager 버전 3.1.0.6을 이용하여 이중 참조하였다. 기준 표면으로서 포획 PVRIG가 없는 대응하는 항-종 포획 표면 및 fab의 주입과 동일한 조건 하에서 포획 PVRIG에 대한 블랭크 주입을 이용하여 센소그램을 이중 언급하였다. 가능하다면, 이어서, 각각의 fab의 3가지 상이한 농도에 대한 센소그램은 결합 및 해리 속도 상수를 추정하는 1:1 역학 모델(질량 수송을 위한 기간을 이용)에 전반적으로 적합하였다. 단순한 1:1 결합을 나타내지 않은 센소그램은 역학 모델에 적합하지 않았고, 따라서 k_a 및 k_d에 대한 추정을 부여하지 않았다.

[0743] **결과**

[0744] 이 연구에 포함된 fab 중 어떤 것도 마우스 PVRIG에 대한 결합 활성을 나타내지 않았다(데이터 미제시). 인간 PVRIG에 대해 선별한 50개의 fab 중 17개에 대한 센소그램은 그들의 속도 상수의 신뢰할 만한 추정에 적합할 수 있었다. 28개의 클론은 복잡한 역학을 나타내었고, fab 중 다섯은 포획된 인간 PVRIG 융합 단백질(CPA.7.025, CPA.7.026, CPA.7.027, CPA.7.029, CPA.7.035)에 대한 임의의 결합을 나타내지 않았으며, 하나의 클론(CPA.7.035)은 단계 1에서 농도 결정을 수행할 때 역가를 나타내지 않았다. 속도 상수 및 그들의 대응하는 센소그램은 도 49 및 도 50에서 이하에 나타낸다. 이하에 열거하는 클론은 복잡한 역학을 나타내었다. 도 51은 이들 데이터의 일부 예를 나타낸다.

[0745] CPA.7.001 CPA.7.006 CPA.7.013 CPA.7.045

[0746] CPA.7.030 CPA.7.036 CPA.7.014 CPA.7.046

[0747] CPA.7.031 CPA.7.037 CPA.7.041 CPA.7.017

[0748] CPA.7.032 CPA.7.009 CPA.7.042 CPA.7.018

[0749] CPA.7.033 CPA.7.038 CPA.7.043 CPA.7.047

[0750] CPA.7.034 CPA.7.039 CPA.7.016 CPA.7.023

[0751] CPA.7.003 CPA.7.011 CPA.7.044 CPA.7.024

[0752] **실시예 13 유세포 분석을 이용하여 HEK 세포 상에서 발현된 PVRIG에 대한 IGG 클론 CPA.7.021의 결합 친화도 측정**

[0753] 물질 및 방법

[0754] 유세포 분석을 사용하여 HEK 293 세포 상에서 발현된 인간 PVRIG에 대한 CPA.7.021 IgG 결합 친화도를 측정하였다. 96웰 플레이트에서 17개 웰에 걸쳐 일정한 수의 세포(100,000개 세포/웰)에 대해 2배 연속 희석으로 3 pM 내지 101 nM의 결합 부위 농도 범위에서 2회 중복하여 알렉사 647과 컨쥬게이팅된 CPA.7.021을 첨가하였다. 하나의 웰은 블랭크 웰로서 작용하는 임의의 첨가된 IgG 없이 세포를 함유하였다. 세포는 4℃에서 IgG와 4시간 동안 평형상태였다. 세포를 2회 세척하고, 이어서, 인텔리사이트 유세포측정기를 이용하여 평균 형광 강도(MFI)를 대략 10,000회 이상의 "사건"으로 기록하였다. CPA.7.021 IgG 결합 부위 농도의 함수로서 얻어진 MFI 값을 이하에 나타낸다. 문헌[Drake and Klakamp, Journal of Immunol Methods, 318 (2007) 147-152]에 상술한 바와 같은 1:1 평형상태 모델에 의해 MFI 대 IgG 결합 부위 농도 곡선을 적합화함으로써 인간 PVRIG를 발현시키는 HEK 293 세포에 대한 CPA.7.021 결합의 KD를 추정하였다.

[0755] **결과**: 알렉사647 표지된 CPA.7.021 IgG를 인간 PVRIG를 발현시키는 HEK 293 세포로 적정하고 나서, 유세포 분석을 이용하여 결합 신호를 측정하였다. MFI(2회 중복) 대 CPA.7.021의 결합 부위 농도를 나타내는 얻어진 결합 등온선을 이하에 제시한다. 적색선은 2.5nM ± 0.5 nM의 KD 추정치를 허용하는 곡선의 1:1 평형상태 적합도이다(적합도의 95% 신뢰구간, N=1).

[0756] **실시예 14 인간 흑색종 특이적 TIL 기능에 대한 PVRIG 넉 다운(KD) 및 항-PVRIG 항체의 효과**

[0757] 이들 분석의 목적은 흑색종 표적 세포와 함께 공동 배양 시 활성화 마커 및 사이토카인 분비에 의해 측정한 바와 같은 인간 유래 TIL 내 PVRIG의 기능성 능력을 평가하는 것이다. PD1은 넉 다운(siRNA) 연구를 위한 벤치마크 면역 검사점으로서 사용하였다. 단독으로 또는 다른 항체(예를 들어, aTIGIT, DNAM1)와 조합한 PVRIG와 PVRL2의 상호작용을 차단하는 것으로 나타난 항-PVRIG 항체(CPA.7.21)의 효과를 평가하였다.

[0758] **물질 및 방법**

[0759] TIL

[0760] 3명의 흑색종 환자로부터의 종양 침윤성 림프구(TIL)를 사용하였다:

[0761] TIL-412- HLA-A2-Mart1 특이적

[0762] TIL-F4- HLA-A2-gp100 특이적

[0763] TIL-209- HLA-A2-gp100 특이적

[0764] 10% 인간 혈청(시그마사, H3667) + 1% 글루타맥스(라이프 테크놀로지즈, 35050-038) + 1% 피루브산Na(바이올로지컬 인더스트리즈(Biological Industries), 03-042-1B) + 1% 비필수 아미노산(바이올로지컬 인더스트리즈, 01-340-1B) + 1% 페니실린/스트렙토마이신(바이올로지컬 인더스트리즈, 03-031-1B) + 300 U/㎖의 rhIL2 (바이오레전드, 509129)로 보충한 IMDM(BI, 01-058-1A)전체 배지에서 TIL을 해동시켰다.

[0765] 종양 세포주: 인간 흑색종 세포 Mel-624는 MHC-I 단상형 HLA-A2의 내용에서 MART-1 및 gp-100 항원을 발현시킨다. 세포는 10% FBS(BI, 04-127-1A), 25mM HEPES 완충제(BI, 03-025-1B), 1% 글루타맥스(라이프 테크놀로지즈, 35050-038), 및 1% 페니실린/스트렙토마이신(바이올로지컬 인더스트리즈, 03-031-1B)로 보충한 완전한 DMEM 배지(바이올로지컬 인더스트리즈, 01-055-1A)에서 세포를 배양시켰다.

[0766] TIL에서의 넉 다운: 100pmol의 다마콘 온-타켓플러스(ON-TARGETplus) 인간 PVRIG siRNA - 스마트풀(SMARTpool)(L-032703-02) 또는 인간 PD1 siRNA - 스마트풀(L-004435) 또는 비-표적화 siRNA(D-001810-01-05)를 이용하여 TIL 내 인간 PVRIG 및 인간 PD1의 넉-다운(KD)을 행하였다. TIL(아막사(AMAXA), 프로그램 X-005)에 대해 siRNA를 전기천공하였다. 해동 후 24시간에 IL-2로 보충한 전체 IMDM에서 휴지 TIL 상에서 전기천공을 행하였다. 전기천공법 후에, TIL을 96웰 TC 플레이트에서 파종하여 24시간 동안 회복시켰다. 24시간 후에, 세포를 채취하고 나서, 생존도 염료(BD 호리즌(BD Horizon); 카탈로그 번호 562247, BD 바이오사이언시즈)를 이용하여 염색하고, PBS로 세척하고, 항-인간 PVRIG - CPA.7.021(CPA.7.021 IgG2 A647, 7.5㎍/㎖) 또는 항-인간 PD-1(바이오레전드, #329910 AF647, 5㎍/㎖)로 실온에서 30분 동안 염색하였다. 사용한 아이소타입 대조군은 각각 시나지스(synagis)(IgG2 A647, 7.5㎍/㎖) 및 마우스 IgG1(바이오레전드 #400130 A647, 5㎍/㎖)이다. 모든 샘플을 MACSQuant 분석기(밀테니) 상에서 실행하였고, FlowJo 소프트웨어(v10.0.8)를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0767] 624 흑색종 세포와 함께 TIL의 공동 배양: siRNA 전기천공 TIL을 채취하고 나서, 96 TC 플레이트 5x104/웰에서 파종하였다. Mel-624 세포를 웰로서 채취하고 나서, 공동 배양물에서 1:1 / 1:3 E:T 비로 파종하였다. 플레이트를 밤새(18시간) 37℃, 5% CO2에서 인큐베이션시켰다.

[0768] 흑색종 특이적 TIL 활성에 대해 항-PVRIG 항체(CPA.7.021), 항-TIGIT(클론 10A7) 및 항-DNAM1(클론 DX11)의 효과를 평가하기 위해, 1:1 효과기:표적비로 624 흑색종 표적 세포의 첨가 전에 TIL(1x10^5개 세포/웰)을 단일 처리(10㎍/㎖) 또는 조합 처리(각각에 대해 최종 10㎍/㎖)로 시험 항체 또는 적절한 아이소타입 대조군과 함께 사전 인큐베이션시켰다. 플레이트를 37℃, 5% CO2에서 밤새(18시간) 인큐베이션시켰다.

[0769] TIL 활성화의 평가: 공동 배양 후 16시간, 생존도 염료(BD 호리즌; 카탈로그 번호 562247, BD 바이오사이언시즈)로 세포를 염색하고 나서, PBS로 세척하고, 4℃에서 30분 동안 Fc 차단 용액(카탈로그 번호 309804, 바이오레전드), 다음에 항-CD8a(카탈로그 번호301048, 바이오레전드) 및 항-CD137(카탈로그 번호 309804, 바이오레전드)에 의한 표면 염색에 노출시켰다. 모든 샘플을 MACSQuant 분석기(밀테니) 상에서 실행하였고, FlowJo 소프트웨어(v10.0.8)를 이용하여 데이터를 분석하였다. 배양 상청액을 수집하고 나서, CBA 키트(카탈로그 번호 560484, BD)에 의한 사이토카인 분비에 대해 분석하였다.

[0770] **결과**

[0771] TIL 내 PVRIG 넉다운: TIL MART-1 및 TIL F4를 IL-2와 함께 24시간 배양시켰다. 100 pmol의 온타겟 플러스 인간 PVRIG siRNA - 스마트 풀(L-032703-02) 또는 인간 PD1 siRNA - 스마트풀(L-004435) 또는 비-표적화 siRNA(D-001810-01-05)를 TIL(아막사, 프로그램 X-005)에 대해 전기천공하였다. 전기천공법(및 공동 배양) 후 24시간에 PVRIG 또는 PD-1의 검출을 수행하였다. 세포를 생존도 염료 다음에, 30분 실온에서 항 PVRIG 또는 항 PD-1과 함께 인큐베이션을 위해 세포를 염색하였다. KD 집단 백분율을 도 82에 나타낸다.

[0772] 넉 다운된 TIL을 이용하는 기능성 분석: 인간 PVRIG 또는 PD-1 또는 대조군으로서 스크램블 서열에 대해 암호화하는 siRNA를 이용하여 IL2와 함께 24시간 동안 배양시킨 인간 TIL을 전기천공시켰다. 전기천공법 후 24시간에 PVRIG 및 PD-1 발현에 대해 TIL을 시험하였다. 스크램블-전기천공 TIL에 비해 PVRIG의 대략 80% 넉 다운 및 PD-1의 대략 50% 넉 다운을 관찰하였다(도 82).

[0773] KD TIL을 1:1 또는 1:3 E:T에서 18시간 동안 Mel-624 세포와 함께 배양시키고 나서, CD137의 발현을 위해 염색하였다. 대조군 스크램블 siRNA에 비해 PD-1 siRNA에 의해 전기천공한 TIL과 유사하게 PVRIG siRNA로 전기천공한 TIL MART-1에서 활성화 마커 CD137의 상승 수준을 나타내었다(도 83A). 공동 배양 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인의 존재에 대해 시험하였다. PVRIG siRNA에 의해 전기천공한 TIL은 대조군 SCR siRNA에 비해 IFNɣ 및 TNF 수준의 상당한 증가를 나타낸다. PD-1 siRNA에 의해 전기천공한 TIL에서 유사한 효과가 나타났다

(도 83B 내지 도 83C).

[0774] 활성화 수준 증가의 동일한 경향이 TIL F4에서 관찰되었다. 1:3 E:T에서 Mel-624와 함께 PVRIG siRNA 전기천공 TIL F4의 공동 배양은 CD137 표면 발현의 증가된 수준(도 84A)뿐만 아니라 공동 배양 상청액 중의 IFNɣ의 증가된 분비(도 84B)를 유도하였다. PD-1 siRNA에 의해 전기천공된 TIL에서 유사한 경향을 관찰하였다.

[0775] 차단 Ab를 이용하는 기능성 분석:

[0776] 항-PVRIG 및 항-TIGIT의 시험관내 단일요법 및 조합 요법: 209 TIL을 1:1 E:T에서 18시간 동안 Mel-624 세포와 함께 배양시켰다. 공동 배양 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인의 존재에 대해 시험하였다. 항 TIGIT에 의한 처리는 IFNɣ 또는 TNF 분비 수준에 영향을 미치지 않았다. 그러나, 항 TIGIT 및 항 PVRIG를 조합하여 공동 배양물에 첨가하였을 때 IFNɣ 및 TNF 수준의 증가가 관찰되었다(도 85A 내지 도 85B).

[0777] 항-PVRIG 및 항-TIGIT의 시험관내 단일요법 및 조합 요법: 209 TIL을 18시간 동안 1:1 E:T에서 Mel-624 세포와 함께 배양시켰다. 활성화 마커 CD137의 표면 발현을 위해 TIL를 염색하고 나서, 항 DNAM-1에 의한 처리 시 감소된 발현 수준을 나타내었다. 공동 배양 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인의 존재에 대해 시험하였다. 항 DNAM-1의 처리는 분비된 사이토카인 IFNɣ 및 TNF를 증가시키는 경향을 매개하였다. 조합된 항 DNAM-1 및 항 PVRIG에 의한 처리는 CD137 발현에 대한 효과를 부분적으로 반전시켰고(도 86C), 사이토카인 분비 IFNɣ 및 TNF에 대한 효과를 향상시켰다(도 5a 내지 도 5b). MART-1 TIL을 1:1 E:T에서 18시간 동안 Mel-624 세포와 함께 배양시켰다. 공동 배양 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인의 존재에 대해 시험하였다. 항 DNAM-1에 의한 처리는 TIL 및 또한 분비된 사이토카인 IFNɣ 및 TNF에 대한 CD137 표면 발현을 감소시켰다. 조합된 항 DNAM-1 및 항 PVRIG에 의한 처리는 이들 효과를 부분적으로 반전시켰다(도 86D 내지도 86F).

[0778] 요약 및 결론

[0779] PD1 KD는 F4 및 MART-1 TIL에서 IFNɣ 및 분비에 의해 측정한 바와 같이 TIL 활성을 개선시켰다. 대조군 siRNA에 비교하여 MART-1 TIL에서 PVRIG KD에 대해 IFNɣ 및 TNF 분비의 증가(대략 20%)를 관찰하였다. F4 TIL 상에서 624 흑색종 세포와 함께 공동 배양 시 CD137 발현에서 동일한 경향을 관찰하였다.

[0780] 항-TIGIT의 처리는 624 Mel과 함께 공동 배양한 TIL로부터의 IFNɣ 또는 TNF 분비 수준에 영향을 미치지 않았지만, 그러나, 항 TIGIT 및 항 PVRIG(CPA.7.021)를 조합된 공동 배양물에 첨가하였을 때, IFNɣ 및 TNF 수준의 증가가 관찰되었다.

[0781] 감소된 CD137 및 사이토카인 분비 및 항-PVRIG(CPA.7.21)에 의해 나타난 항 DNAM-1 처리 감소 TIL-MART-1 활성화는 DNAM-1 Ab에 의한 조합 처리에서 이 효과를 부분적으로 반전시킬 수 있었다. TIL 209에서, IFNɣ 및 TNF 분비 수준은 항 DNAM-1에 의해 약간 상승되었고(대략 10%), 항 DNAM1 및 항 PVRIG(CPA.7.021)를 조합된 공동 배양물에 첨가하였을 때 IFNɣ 및 TNF 수준의 증가(각각 대략 40% 및 30%)를 관찰하였다. 종합적으로, 본 발명자들의 결과는 PVRIG가 PVRL2에 대한 새로운 공동 저해 수용체라는 것을 시사한다.

[0782] **실시예 15 항-TIGIT와 항-PD1 항체와 조합한 인간 흑색종 특이적 TIL에 대한 항-PVRIG 항체의 효과**

[0783] **물질 및 방법**

[0784] TIL: 3명의 흑색종 환자로부터 종양-침윤성 림프구(TIL)를 사용하였다:

[0785] TIL-412- HLA-A2-Mart1 특이적

[0786] TIL-F4- HLA-A2-gp100 특이적

[0787] TIL-209- HLA-A2-gp100 특이적

[0788] 10% 인간 혈청(시그마사, H3667) + 1% 글루타맥스(라이프 테크놀로지즈, 35050-038) + 1% 피루브산Na(바이올로지컬 인더스트리즈, 03-042-1B) + 1% 비필수 아미노산(바이올로지컬 인더스트리즈, 01-340-1B) + 1% 페니실린/스트렙토마이신(바이올로지컬 인더스트리즈, 03-031-1B) + 300 U/㎖의 rhIL2(바이오레전드, 509129)로 보충한 IMDM(BI, 01-058-1A) 전체 배지에서 TIL을 해동시켰다.

[0789] 종양 세포주: 인간 흑색종 세포 Mel-624는 MHC-I 단상형 HLA-A2와 관련하여 MART-1 및 gp-100 항원을 발현시킨다. 10% FBS(BI, 04-127-1A), 25 mM HEPES 완충제(BI, 03-025-1B), 1% 글루타맥스(라이프 테크놀로지즈, 35050-038) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신(바이올로지컬 인더스트리즈, 03-031-1B)으로 보충한 완전 DMEM 배지(바이올로지컬 인더스트리즈, 01-055-1A)에서 세포를 배양시켰다.

[0790] 항-PVRIG, 항-TIGIT 및 PD1 차단 항체의 존재 하에 624 흑색종 세포와 함께 TIL의 공동 배양: 흑색종 특이적 TIL 활성에 대해 항-PVRIG 항체(CPA.7.021), 항-TIGIT(클론 10A7) 및 항-PD1(mAb 1B8, 머렉(Merck))의 효과를 평가하기 위해, 1:3 효과기:표적비로 624 흑색종 표적 세포의 첨가 전에 TIL(3x104개 세포/웰)를 단일-처리(10 ㎍/㎖) 또는 조합-처리(각각에 대해 최종 10㎍/㎖)에서 시험 항체 또는 적절한 아이소타입 대조군과 함께 사전 인큐베이션시켰다. 플레이트를 37℃, 5% CO2에서 밤새(18시간) 인큐베이션시켰다.

[0791] TIL 활성화의 평가: 배양 상청액을 수집하고 나서, CBA 키트(카탈로그 번호560484, BD)에 의해 사이토카인 분비에 대해 분석하였다.

[0792] 시험관내 단일요법 항-PVRIG 및 항-TIGIT 및 PD1 차단 항체와의 조합요법: F4 TIL(gp100 특이적)을 18시간 동안 1:3 E:T에서 Mel-624 세포와 함께 배양시켰다. 공동 배양 상청액을 수집하고 나서, 분비된 사이토카인의 존재하에 시험하였다. 항-TIGIT 또는 항-PD1의 처리는 IFNɣ 또는 TNF 분비 수준에 영향을 미치지 않았다. 그러나, 항 PVRIG와 조합하여 항 TIGIT 또는 항-PD1을 조합물로 공동 배양물에 첨가하였을 때, IFNɣ 및 TNF 수준의 증가는 관찰되지 않았다(도 87A 내지 도 87B).

[0793] 항-PVRIG, 항-TIGIT 및 PD1 단독의 처리는 624 Mel과 공동 배양한 TIL로부터의 IFNɣ 또는 TNF 분비 수준에 영향을 미치지 않았지만, 그러나, 항-TIGIT 또는 항-PD1 항체가 항 PVRIG(CPA.7.021)와 조합하여 첨가될 때, IFNɣ 및 TNF 수준의 증가는 관찰되지 않았다. 제시한 데이터는 항-TIGIT 또는 항-PD1 항체와의 조합 요법에 대해 상승적 효과가 있다는 것을 시사한다.

[0794] **실시예 16: 수용체 유전자 분석을 이용하는 TCR 신호전달에 대한 항-PVRIG 항체의 효과**

[0795] TCR 매개 신호전달에 대한 항-PVRIG 항체 효과를 시험하기 위해 TCR 신호전달을 위한 리포터 분석 시스템, 예컨대 Jurkat-NFAT-Luc 세포주를 사용한다. 이 Jurkat 세포주 유도체는 NFAT 반응 요소의 제어 하에 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현시킨다. 이들 세포를 전장 인간 PVRIG를 암호화하는 벡터로 형질감염시킨다. 음성 대조군으로서, 빈 벡터로 형질감염시킨 세포를 사용한다. 공동자극 또는 공동저해 기준 분자, 예컨대 CD28 및 PD-1를 암호화하는 벡터에 의한 형질감염체는 양성 대조군으로서 작용한다. 항-PVRIG 항체의 부재 또는 존재 하에서 항-인간 CD3(예를 들어 OKT3)의 첨가에 의해 형질감염체를 자극한다. 아이소타입 대조군은 음성 대조군으로서 작용한다. 기준 분자에 대해 알려진 기능성 항체는 양성 대조군으로서 작용한다. 기능성 작용 가교 항체는 루시퍼라제 활성에 대해 저해 효과를 나타내는 것으로 예상된다.

[0796] **실시예 17 PVRL2-FC를 이용하는 T 세포 활성화에 대한 항-PVRIG 항체의 효과**

[0797] T 세포 활성화, 증식 및 사이토카인 분비에 대한 항-PVRIG 항체의 효과를 시험하기 위해 플레이트 결합 분석을 사용한다. 1㎍/㎖ 플레이트 결합 항-인간 CD3(예를 들어 OKT3) 및 5㎍/㎖ PVRL2-Fc(PVRIG의 상대인 PVRL2의 ECD로 구성된 재조합 융합 단백질) 또는 음성 대조군을 이용하여 정제된 인간 벌크 T 세포를 자극한다. 활성화 마커, 예를 들어 CD137의 발현에 의해 또는 CFSE 염료의 희석에 의해 평가한 세포 분할에 의해 T 세포 활성화를 평가한다(T 세포를 그들의 자극 전에 CFSE로 표지함). T 세포 활성화의 추가적인 판독으로서 사이토카인 생성(예를 들어 IFNg, IL-2)을 또한 평가한다. T 세포 서브타입 마커를 사용하여 CD4 또는 CD8 T 세포에 대한 특이적 효과를 구별한다. 공동 고정된 PVRL2-Fc는 내인성 DNAM1(T 세포 상에서 PVRL2의 공지된 공동자극 상대)을 통해 매개된 T 세포 활성화에 대한 기저 자극 효과를 가질 수 있었다. 길항 항-PVRIG Ab의 존재 하에서, PVRL2-Fc의 이런 자극 기저 효과는 T 세포 활성화에 대한 내인성 PVRIG의 저해 영향의 차단에 기인하여 더 향상될 것으로 예상된다. 따라서, 작용성 항-PVRIG Ab는 T 세포 활성화의 저해를 나타내는 것으로 예상된다.

[0798] **실시예 18: PVRL2 이소성 발현 세포를 이용하는 T 세포 활성화에 대한 항-PVRIG 항체의 효과**

[0799] T 세포 활성화, 증식 및 사이토카인 분비에 대한 항-PVRIG 항체의 효과를 시험하기 위해 세포 기반 분석을 사용한다. PVRL2 또는 빈 벡터를 이소성으로 발현시키는 CHO 자극제 세포(막-결합 항-CD3을 발현시키는 CHO 세포)와 함께 공동 배양 시 정제된 인간 벌크 또는 CD4 또는 CD8 T 세포를 자극한다. T 세포 활성화를 활성화 마커, 예를 들어 CD137의 발현에 의해, 또는 CFSE 염료의 희석에 의해 평가한 세포 분할에 의해 평가한다(T 세포는 그들의 자극 전에 CFSE로 표지됨). 사이토카인 생성(예를 들어 IFNɣ, IL-2)을 또한 T 세포 활성화의 추가적인 판독으로서 평가한다. T 세포 서브타입 마커를 사용하여 CD4 또는 CD8 T 세포에 대한 특이적 효과를 구별한다. PVRL2-발현 CHO 자극제는 내인성 DNAM1(T 세포 상에서 PVRL2의 공지된 공동자극 상대 수용체)을 통해 매개된 T 세포 활성화에 대한 실시예 19 기저 자극 효과를 갖는 것으로 예상한다. 길항 항-PVRIG Ab의 존재 하에서, 표면 발현된 PVRL2의 이런 자극 기저 효과는 T 세포 활성화에 대한 내인성 PVRIG의 저해 영향의 차단에 기인하여 더 향상될 것으로 예상된다. 따라서, 작용 항-PVRIG Ab는 T 세포 활성화의 저해를 나타내는 것으로 예상된다.

[0800] **실시예 20 SEB 분석을 이용하는 T 세포 활성화에 대한 항-PVRIG 항체의 효과**

[0801] Vβ3 및 Vβ8 T 세포 수용체 쇄를 발현시키는 모든 T 세포와 맞물리고 이를 활성화시키기 위해 건강한 지원자 및 SEB(스타필로코커스 장독소 B) 초항원으로부터의 혈액 세포를 이용하여 T 세포 활성에 대한 항-PVRIG 항체의 효과에 대해 이 항체를 시험하였다. 인간 PBMC를 96-웰 둥근 바닥 플레이트에서 배양시키고, 시험 항체와 함께 30 내지 60분 동안 사전 인큐베이션시켰다. 이어서, 10ng/㎖ 내지 10 ㎍/㎖ 범위의 다양한 농도에서 SEB를 첨가한다. 배양 2 내지 4이리 후에 상청액을 수집하고 나서, ELISA에 의해 또는 표준 CBA 키트를 이용하여 생성된 사이토카인(예를 들어 IL-2, IFNɣ)의 양을 정량화한다. SEB는 용량 의존적 방식으로 전혈 세포에 의해 사이토카인 생성을 자극한다. 사이토카인 생성에 대한 항-PVRIG mAb의 효과를 몇몇 Ab 용량에서 시험한다. 항-PVRIG mAb의 차단은 대조군 IgG 이상으로 IL-2 생성을 향상시키는 것으로 예상된다. IL-2에 추가로, 추가적인 사이토카인, 예컨대 TNFα, IL-17, IL-7, IL-6 및 IFNɣ의 수준에 대한 Ab의 효과를 CBA 키트를 이용하여 이 분석에서 시험할 수 있다.

[0802] **실시예 21 Ag-특이적 분석에서 항-PVRIG 항체의 효과**

[0803] 건강한 공여자 혈액 내 사전 존재하는 기억 T 세포의 Ag 특이적 자극에 대한 항-인간 PVRIG 항체의 기능적 효과를 프로파일하기 위해 사용한 분석은 파상풍 톡소이드(TT) 분석이다. 이를 위하여, 새로 제조한 PBMC(2×10^5 개 세포)를 완전 RPMI 1640 배지(5% 열 비활성화 인간 혈청을 함유) 내 96 웰 둥근 바닥 플레이트에서 플레이팅하고, 다양한 농도에서 시험 항체와 함께 사전 인큐베이션하고 나서, 100 ng/㎖의 농도로 TT(아스타르트 바이올로직스(Astarte Biologics))를 이용하여 자극하였다. 세포를 3 내지 7일 동안 37℃에서 인큐베이션시키고, 이후에 상청액을 채취한다. 사이토카인 농도(예를 들어 IL-2, IFN-ɣ)를 ELISA 및/또는 CBA 키트에 의해 결정한다. 차단 항-PVRIG Ab는 TT 항원 단독에 의해 얻은 것에 비해 T 세포 증식 및 사이토카인 생성을 향상시키는 것으로 예상된다.

[0804] 인간 기억 T 세포를 자극하기 위해 TT를 사용하는 상기 기재한 방법과 유사하게, 본 발명자들은 상기 기재한 바와 같은 유사한 실험 설정을 이용하여 추가적인 항원, 예컨대 CMV, EBV, 인플루엔자 HIV, 볼거리 및 TB에 대한 기왕 반응(recall response) 시 T 세포 활성화에 대한 항-PVRIG Ab의 효과를 시험할 수 있다. 이는 또한 네오-항원, 예컨대 KLH를 이용하여 나이브 세포의 자극에 대한 항-PVRIG 항체의 효과를 시험하기 위해 사용할 수 있다.

[0805] 추가로, 바이러스 감염, 예컨대 HCV 및 HIV로 고통받는 환자의 말초혈액으로부터 4량체-분류 Ag-특이적 CD8 T 세포의 항원 특이적 반응에 대해 항-PVRIG Ab의 효과를 시험한다. 4량체 분류 CD8 T 세포를 5일 동안 펩타이드 부하 자가 PBMC와 함께 공동 배양시킨다. 사이토카인(예를 들어 IFNɣ, IL2, TNF-α)의 CD8 Ag-특이적 T 세포의 증식 및 분비를 평가한다. 본 발명자들은 항원 단독에 비해 항-PVRIG 항체가 증식 및 사이토카인 생성을 향상시킨다는 것을 예상한다.

[0806] **실시예 22 PVRIG에 대한 하이브리도마-유래 항체의 결합 및 기능성 분석**

[0807] 이 실시예는 세포주 및 1차 백혈구에서 인간 및 사이노몰거스 PVRIG 단백질에 대한 하이브리도마-유래 항체(CHA 항체)의 특성규명뿐만 아니라 PVRIG와 PVRL2 사이의 상호작용을 차단하는 하이브리도마-유도 항체 능력의 특성규명을 나타낸다.

[0808] 프로토콜

[0809] <u>hPVRIG 과발현 세포의 FACS 분석:</u> 다음의 세포주를 사용하여 항-인간 PVRIG 항체의 특이성을 평가하였다: HEK 모 및 세포 HEK hPVRIG 과발현 세포. 이들 세포를 DMEM(깁코사) + 10% 소 태아 혈청(깁코사) + 글루타맥스(깁코사)에서 배양시켰다. HEK hPVRIG 과발현 세포에 대해, 양성 선택을 위해 배지에 0.5㎍/㎖ 퓨로마이신(깁코사)을 또한 첨가하였다. FACS 분석을 위해, 대수기 성장에서 모든 세포주를 채취하고 나서, 웰 당 50,000 내지 100,000개 세포를 96웰 플레이트에서 파종하였다. 항- 인간 PVRIG 항체(mIgG1 또는 mIgG2a) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서 또는 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 10㎍/㎖로 시작하는 8 지점 연속 적정으로서 첨가하였다. 1:3 또는 1:3.3배 연속 희석으로서 연속 적정을 수행하였다. FACS 칸토 II(BD 바이오사이언시즈) 또는 인텔리사이트(인텔리사이트 코포레이션사)를 이용하여 데이터를 획득하고 나서, FlowJo(트리스타)) 및 프리즘(그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[0810] <u>hPVRIG에 대한 인간 세포주의 FACS 분석:</u> 다음의 세포주를 사용하여 항-인간 PVRIG 항체의 발현 및 특이성을 평가하였다: Jurkat 및 HepG2. Jurkat 세포를 RPMI 배지 + 10% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 비필수 아미노산(깁코

사), 피루브산나트륨(깁코사), 및 페니실린/스트렙토마이신(깁코사)에서 배양시켰다. HepG2 세포를 DMEM + 10% 소 태아 혈청 + 글루타맥스에서 배양시켰다. FACS 분석을 위해, 모든 세포주를 대수기 성장에서 채취하고 나서, 웰 당 50,000 내지 100,000개 세포를 96웰 플레이트에서 파종하였다. 항-인간 PVRIG 항체(mIgG1 또는 mIgG2a) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서, 또는 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 10㎍/㎖로 시작하는 8 지점 연속 적정으로서 첨가하였다. 1:3 또는 1:3.3배 연속 희석으로서 연속 적정을 수행하였다. FACS 칸토 II(BD 바이오사이언시즈) 또는 인텔리사이트를 이용하여 데이터를 획득하고 나서, FlowJo 및 프리즘 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[0811] hPVRIG에 대한 나이브 인간 1차 백혈규의 FACS 분석: 1차 백혈구를 말초혈액(스탠포드 혈액 은행)의 피콜(GE 헬스케어) 구배 단리에 의해 얻었다. 단리시킨 말초혈액 단핵 세포(PBMC)로서 백혈구를 10% DMSO(시그마사), 90% 소 태아 혈청 혼합물 중에서 $1x10^7$개 내지 $5x10^7$개 세포/㎖의 밀도로 액체 질소에서 냉동시켰다. PBMC 상에서 PVRIG의 단백질 발현을 평가하기 위해, 인간 항-PVRIG 항체를 포함한 주된 면역 서브세트에 대한 항체 칵테일을 설계하였다. 항-인간 PVRIG 항체(mIgG1 또는 mIgG2a) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서, 또는 일부 경우에 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 10㎍/㎖로 시작하는 4지점 연속 적정으로서 첨가하였다.

[0812] 간략하게, 사전 Fc 수용체 차단 및 생/사멸 염색(아쿠아 생/사멸, 라이프 테크놀로지즈) 시 $5x10^5$ 내지 $1x10^6$개 세포/웰로 파종한 PBMC를 소생시키기 위해 항체 칵테일 혼합물을 첨가하였다. 항체 칵테일을 얼음 상에서 30분 내지 1시간 동안 PBMC와 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, PBMC를 세척하고 나서, FACS 칸토 II를 이용하여 FACS에 의해 데이터를 획득하였다. FlowJo 및 프리즘 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다. 분석한 면역 서브세트는 CD56 dim NK 세포, CD56 브라이트(bright) NK 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 비통상적 T 세포(예를 들어 NKT 세포 및 T 세포), B 세포, 및 단핵구를 포함한다.

[0813] 사이노몰거스 PVRIG 조작된 과발현 세포의 FACS 분석: 다음의 세포주를 사용하여 항-인간 PVRIG 항체의 사이노몰거스 PVRIG(cPVRIG)(expi 모 세포 및 expi cPVRIG 과발현 세포)와의 교차 반응성을 평가하였다. 이들 세포를 DMEM + 10% 소 태아 혈청 + 글루타맥스에서 배양하였다. Neon 형질감염 시스템을 이용하여 cPVRIG DNA를 모 expi 세포내로 전기천공함으로써 expi cPVRIG 일시적 과발현 세포를 생성하였다. FACS 분석을 위해, 형질감염 후 1 내지 3일에 expi cPVRIG 세포를 사용하였다. 대수 성장기에 모 expi 세포를 채취하였다. 각각의 유형의 웰 당 50,000 내지 100,000개의 세포를 96웰 플레이트에 파종하였다. 항-인간 PVRIG 항체(mIgG1 또는 mIgG2a) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서, 또는 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 10㎍/㎖로 시작해서 8지점 연속 적정으로 첨가하였다. 1:3 또는 1:3.3배 연속 희석으로서 연속 적정을 수행하였다. FACS 칸토 II 또는 인텔리사이트를 이용하여 데이터를 획득하고 나서, FlowJo 및 Prism 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[0814] 나이브 1차 사이노몰거스 원숭이 백혈구의 FACS 분석: 발현 분석 전에 24시간보다 길지 않게 끌어낸 신선한 혈액으로부터 1차 사이노몰거스 원숭이(사이노(사이노)) 백혈구를 얻었다. 바이오클레메이션사로부터 혈액을 공급받았다. 사이노 PBMC 상의 PVRIG의 단백질 발현을 평가하기 위해, 인간 항-PVRIG 항체를 포함한 주요 면역 서브세트에 대한 항체 칵테일을 설계하였다. 항- 인간 PVRIG 항체(mIgG1 또는 mIgG2a) 및 그들의 각각의 대조군을 단일 지점 희석(5㎍/㎖)에서 또는 30분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 10㎍/㎖로 시작해서 8지점 연속 적정으로 첨가하였다.

[0815] 간략하게, 사전 Fc 수용체 차단 및 생/사멸 염색 시 $5x10^5$ 내지 $1x10^6$개 세포/웰에서 파종한 PBMC에 항체 칵테일 혼합물을 첨가하였다. 항체 칵테일을 얼음 상에서 30분 내지 1시간 동안 PBMC와 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, PBMC를 세척하고 나서, FACS 칸토 II를 이용하여 FACS에 의해 데이터를 획득하였다. 프리즘 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다. 분석한 면역 서브세트는 CD16+ 림프구, CD14+/CD56+ 단핵구/골수성 세포 및 CD3+ T 세포를 포함한다.

[0816] 세포-기반 경쟁 분석: PVRIG의 그의 리간드 PVRL2와의 상호작용을 저해하는 PVRIG 항체의 능력을 세포 경쟁 분석에서 평가하였다. 이 분석에서, 리간드 PVRL2를 비조작 HEK 세포 상에서 내인성으로 발현시키고, 가용성 Fc-태그된 PVRIG(요구 시 젠스크립트사에 의해 제작)를 첨가한다. 이 경우에, HEK 세포에 대한 가용성 PVRIG 결합을 차단하는 PVRIG 항체의 능력을 100,000개 HEK 세포에 대한 33nM의 가용성 PVRIG 단백질 및 PVRIG 항체(0.066 내지 66nM)의 동시 첨가를 통해 평가하고, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. PVRIG Fc 결합의 정도를 얼음 상에서 20 내지 30분 동안 항-인간 Fc 알렉사 647(잭슨 래버러토리즈)의 첨가에 의해 검출하였다. FACS 칸토 II를 이용하는 획득을 위해 PBS 중에서 세포를 2회 세척하였다. FlowJo(트리스타), 엑셀(마이크로소

프트) 및 프리즘(그래프패드)을 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0817] 결과

[0818] 하이브리도마 PVRIG 항체는 과발현 세포 상에서 PVRIG를 인식한다:

[0819] PVRIG에 특이적인 항체를 선별하기 위해, 본 발명자들은 인간 PVRIG를 과발현시키도록 조작된 HEK 세포주에 결합하도록 2개의 하이브리도마 캠페인으로부터 생성된 항체의 능력을 평가하였다. 이 캠페인으로부터의 대다수의 항체는 친화도를 달리 하였다고 하더라도, HEK hPVRIG 세포에 결합되었다. 더 나아가, 이들 항체 중 대다수는 또한 HEK 모 세포주에 대한 낮은 배경 결합을 나타내었는데, 이는 PVRIG에 대해 높은 특이성을 나타낸다. 도 77은 PVRIG 항체의 특이성의 일 예를 나타낸다. 이 하이브리도마 캠페인에서 생성된 대조군에 비해 HEK hPVRIG 세포에 대한 항체의 모든 결합 특징의 요약을 도 79에 나타낸다.

[0820] PVRIG 항체는 나이브 NK 및 T 세포 상에서 PVRIG 단백질을 인식한다: 나이브 PBMC 서브세트 상에서 가장 높은 수준의 PVRIG를 나타낸 집단은 NK 및 CD8 T 세포이며, 이들 두 세포 서브세트 사이의 절대적 발현 수준은 유사하였다(gMFI). CD4 T 세포는 더 낮은 PVRIG 수준을 나타낸 반면, B 세포 및 단핵구는 매우 낮은/검출 가능하지 않은 발현을 가졌다. 항체에 의해 검출된 바와 같은 나이브 NK 세포 및 CD8 세포 상의 발현의 요약을 도 91에 나타낸다. 다른 소수의 서브세트는 또한 PVRIG 발현을 나타내었고, 비통상적 T 세포, 예컨대 NKT 세포 및 γδ T 세포를 포함하였다. PBMC 서브세트 상에서 발현 패턴은 공급 및 분석한 모든 공여자에 걸쳐 매우 유사하였다.

[0821] PVRIG는 하이브리도마-유도 PVRIG 항체에 의해 Jurkat 세포주 상에서 검출된다: PVRIG 단백질 발현을 위해 PBMC를 선별하는 것에 추가로, 본 발명자들은 그것이 암 세포주 상에서 발현되었는지의 여부를 이해하기를 원하였다. 본 발명자들은 PVRIG RNA의 고발현을 제공한 Jurkat 세포 상에서 본 발명자들의 항체를 선별하는 것을 선택하였다. 본 발명자들은 또한 본 발명자들의 항체의 특이성을 추가로 입증하기 위해 음성 대조군 세포주로서 HepG2를 선택하였다. 대부분의 하이브리도마-유도 항체는 1차 인간 PBMC, 사이노 과발현 세포, 및 사이노 1차 PBMC에 대한 Jurkat 세포(도 79) PVRIG 하이브리도마 항체 결합 특징에 대해 PVRIG 단백질 발현을 검출하였다. Expi 사이노 OE는 cPVRIG로 일시적으로 형질감염된 expi 세포를 나타내고, expi par는 expi 모 세포를 나타낸다. gMFIr은 그들의 대조군에 비해 PVRIG 항체 염색의 기하학적 MFI의 배수 차이를 나타낸다. 농도는 gMFIr를 계산한 농도를 나타낸다. 시험하지 않음은 인간 HEK hPVRIG, expi cPVRIG 세포에 대한 결합의 부재 또는 PBMC 서브세트에 대한 결합 조건을 충족하지 않음에 기인하여 시험되지 않은 항체를 나타낸다. 강조한 항체는 인간화를 행한 발명자들의 4가지 항체이다(도 90 참조).

[0822] 도 92), HepG2 세포는 그렇지 않다(데이터 미제시). Jurkat 상에서 PVRIG 검출의 예는 대표적인 항체인 CHA.7.518에 의해 도 78에서 나타낸다.

[0823] 세포-기반 생화학적 분석: 세포의 생화학적 분석에서 본 발명자들의 29개의 하이브리도마 항체의 선별 시, 본 발명자들은 PVRIG-PVRL2 상호작용의 20가지의 분명한 차단제 및 9가지의 비차단제가 있다는 것을 발견하였다. 모든 차단 항체는 PVRIG Fc의 적어도 50%만큼 HEK 세포와의 상호작용을 저해할 수 있고, 대부분의 이들 항체는 PVRIG Fc 결합을 완전히 없앤다. 차단 능력을 나타내는 해당 항체와 관련된 IC_{50} 값을 도 92에서 보고한다. 대다수의 IC_{-50} 값은 20 내지 60nM이었다.

[0824] 요약 및 결론

[0825] 하이브리도마 플랫폼을 이용하여, 본 발명자들은 인간 PVRIG 항원에 대해 단클론성 항체를 성공적으로 생성할 수 있었다. 조작된 과발현 세포뿐만 아니라 한 묶음의 암 세포주를 이용하여, 본 발명자들은 본 발명자들의 항체가 PVRIG 항원에 고도로 특이적이고, RNA 발현과 상관 관계가 있는 단백질 발현을 검출할 수 있다는 것을 나타내었다. 인간 PBMC 서브세트의 분석 시, 본 발명자들은 PVRIG 단백질이 NK 및 T 세포 상에서 가장 고도로 발현되고, B 세포 및 골수성 세포 상에서 낮은/음성 발현을 가진다는 것을 나타내었다. 본 발명자들은 또한 이들 항체의 비율이 과발현 세포에 대한 그들의 결합을 평가하는 것을 통해 사이노몰거스 원숭이(사이노) PVRIG 항원과 교차 반응한다는 것을 나타내었다. 더 나아가, 사이노 PBMC에 대한 발현 패턴은 인간 PBMC와 유사하다. 마지막으로, 본 발명자들은 FACS-기반 경쟁 분석을 통해 본 발명자들의 하이브리도마 항체 비율이 PVRIG와 그의 리간드인 PVRL2와의 상호작용을 저해할 수 있다는 것을 나타낼 수 있었다. 모든 앞서 언급한 데이터에 관한 최고의 특징을 나타낸 항체는 CHA-7-518, CHA-7-524, CHA-7-530 및 CHA-7-538이었다.

[0826] **실시예 23. MLR 분석에서 CHA 항-PVRIG 항체의 효과**

[0827] 동종-항원 반응에 대한 항-인간 PVRIG 항체의 기능성 효과를 프로파일하기 위해 사용한 분석은 혼합 림프구 반

응(MLR) 분석에서 인간 CD8+ T 세포의 증식이다. 당업계에 공지된 바와 같이, MLR은 T 세포 기능의 시험관내 상관관계를 제공하는 생체밖 세포 면역 분석이다.

[0828] 항-PVRIG 항체는 MHC-미스매칭 공여자로부터의 세포에 반응하여 인간 CD4 및 CD8 T 세포의 증식을 향상시키는 것으로 예상된다. 인간 T 세포는 제조업자의 설명서에 따라 인간 T 세포 로세트셉(RosetteSep)(등록상표)(스템셀 테크놀로지즈(StemCell Technologies))을 이용함으로써 한 명의 공여자(예를 들어 공여자 A)의 전혈로부터 농축된다. 분리 후에, 세포를 CFSE 염료(몰레큘러 프로브)로 형광 표지한다. 동종이계 항원 제시 세포(APC)로서 작용하기 위해, 단핵 세포를 MHC-미스매칭 공여자(예를 들어 공여자 B)로부터의 전혈로부터 처음 단리시키고, 이어서, CD3+ T 세포를 고갈시켰다. 이어서, APC는 세슘 방사선 조사 장치에서 2500 rad으로 방사선 조사한다.

[0829] 일반적으로, MLR 분석은 다음과 같이 행한다. 인간 T 세포 및 동종이계 150,000 APC를 5일 동안 상이한 농도에서 항-PVRIG 항체와 함께 150,000 CD8+ T 세포 및 APC를 지니는 96-웰 편평 바닥 플레이트에서 공동 배양시킨다. 제5일에, 세포를 채취하고 나서, 세척하고, 항-CD8-바이오틴 다음에 스트렙타비딘-PerCp로 염색하였다. CFSE 희석에 의해 도시한 바와 같은 증식 정도를 평가하기 위해 샘플을 FACS에 의해 실행한다. 기능적 차단 항-PVRIG 항체는 MHC-미스매칭 공여자로부터의 세포에 반응하여 T 세포 증식 및 사이토카인 분비를 향상시키는 것으로 예상된다.

[0830] 휴지 및 활성화된 인간 T 세포 상에서 본 발명의 CHA 항체의 생화학적 효과를 특성규명하기 위해, 그리고 MLR 상황에서 T 세포 증식을 조절하는 하이브리도마-유도 항체의 능력을 특성규명하기 위해 MLR 분석을 사용하였다.

[0831] 프로토콜

[0832] 혼합 림프구 반응(MLR): 동종이계 상황에서 별개의 공여자로부터 유래된 수지상 세포(DC) 및 T 세포를 공동 배양시킴으로써 혼합 림프구 반응을 확립하였다. 정제된 단핵구를 100 ng/㎖ GM-CSF(R&D 시스템즈) 및 100ng/㎖ IL-4(R&D 시스템즈)와 함께 7일 동안 배양시킴으로써 DC를 생성하였다. 7일 후에, 정제된 CFSE-표지 CD3 T 세포를 10:1 비로 DC와 조합하고 나서, X vivo-20 무 혈청 배지(론자사(Lonza))에서 5일 동안 배양시켰다. 일부 조건에서, 비컨쥬게이팅된 항-PVRIG 항체 또는 아이소타입 대조군 항체를 10㎍/㎖로 플레이트에 첨가하였다. 3개의 MLR 분석 순열을 설정하였고, 여기서 한 명의 공여자로부터의 DC를 3명의 별개의 공여자로부터의 CD3 T 세포와 함께 공동 배양시켰다. 모든 혈액 생성물을 스탠포드 혈액 은행으로부터 공급받았다.

[0833] 발현 및 기능성 분석: 5일 MLR 배양 후에, T 세포 활성화 및 증식의 수준 및 정도를 활성화 마커, 예컨대 CD25 및 PD-1의 CFSE 희석 및 발현에 의해 평가하였다. 파지와 하이브리도마 캠페인 둘 다로부터의 내부 항-PVRIG 항체를 사용하여 PVRIG의 발현을 평가하였다. PVRIG 리간드인 PVRL2의 발현을 또한 DC에 대한 역학 방식에서 평가하였다. 유세포 분석을 이용하여 모든 데이터를 획득하고, FlowJo(트리스타) 및 프리즘(그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0834] FACS-기반 에피토프 분석: 본 발명자들이 MLR에서 다수의 항체를 시험한 바와 같이, 본 발명자들은 이들 항체가 FACS-기반 결합에 기반하여 '비닝'된 에피토프일 수 있는지의 여부 및 이런 '비닝'이 분석에서 T 세포 활성화 및 증식에서 변화와 상관관계가 있는지의 여부를 결정하는 데 관심을 가졌다. 이를 위하여, 분석으로부터 채취한 T 세포를 비컨쥬게이팅 PVRIG 항체와 사전 인큐베이션시키고, 이어서, 상이한 클론의 컨쥬게이팅된 PVRIG 항체를 이용하여 반대 염색하였다. 컨쥬게이팅된 PVRIG 항체가 T 세포 상에서 신호를 제공하는 정도는 이 항체가 T 세포 상에서 PVRIG 결합을 위해 비컨쥬게이팅된 항체와 경쟁하는 정도를 나타내었다. 음성 또는 낮은 신호는 큰 경쟁이 있다는 것을 나타내는데, 이는 두 항체가 동일한 에피토프 '빈'에 있다는 것을 나타낸다. 높은 신호는 경쟁이 낮거나 또는 없다는 것을 나타내며, 따라서 항체는 상이한 '빈'에 있는 것으로 고려된다.

[0835] 결과

[0836] 단핵구-유래 DC 상에서 PVRL2의 발현: PVRL2가 MLR 분석에 대해 DC 상에서 발현되는지의 여부를 결정하기 위해, DC를 단핵구로부터 생성하고 나서, PVRL2 발현을 GM-CSF 및 IL-4의 첨가 후에 1일 간격으로 역학 방식으로 평가하였다. 도 72에 나타낸 바와 같이, 제0일부터 발현이 최고인 제5일까지 PVRL2 발현은 증가되었다. 제6일에, 발현은 제5일에 비해 약간 감소되었다. 제7일에, 발현은 이들 시점에 PVRL2 발현의 안정화를 나타내는 제6일과 유사하였다. 따라서, DC는 MLR 분석에서 사용을 위한 적절한 시점에 PVRL2를 발현시켰다.

[0837] MLR 배양 후 T 세포 상에서 PVRIG의 발현: MLR에서 기능을 조절하는 다수의 T 세포 수용체가 증식하는 T 세포 상에서 발현된다. 따라서, 본 발명자들은 PVRIG가 또한 발현되는지의 여부를 결정하기를 원하였다. 본 발명자들은 MLR 공동 배양 개시 후 제5일에 증식하는 T 세포를 분석하였고, 그들의 CFSE의 희석(즉, CFSE가 낮음)을 특

징으로 한다. 도 73 및 도 74에서 나타낸 바와 같이, 아이소타입 대조군(mIgG1)에 비해, PVRIG는 분석한 3명의 공여자에 걸쳐 CD4와 CD8 T 세포 둘 다에 대해 다중 PVRIG 항체에 의해 결정된 바와 같이 CFSE가 낮은 세포 상에서 발현되었다. CFSE가 낮은 세포 상의 PVRIG를 나타내기 위해 FACS 플롯을 도 73에 나타내고, 도 74의 막대 그래프는 mIgG1에 비해 PVRIG의 발현 수준을 나타낸다.

[0838] PVRIG 항체는 T 세포 증식을 향상시킨다: PVRIG 발현이 MLR에서 증식하는 T 세포 상에서 발현된다는 것이 나타났으며, 본 발명자들은 PVRIG 항체에 의한 처리가 T 세포 증식 수준에 영향을 미칠 수 있는지의 여부를 결정하기를 원하였다. 도 4에서 나타낸 바와 같이, MLR 분석 내로 PVRIG 항체의 첨가는 대조군에 비해 시험한 모든 하이브리도마 항체에 걸쳐 CFSE가 낮은 세포의 백분율을 증가시킬수 있다. 이를 분석한 모든 공여자에 걸쳐 관찰하였다.

[0839] PVRIG 항체는 PVRIG 상의 다중 에피토프에 결합한다: PVRIG 상의 상이한 에피토프에 결합하는 PVRIG 항체의 능력을 비교하기 위해, 본 발명자들은 MLR로부터의 T 세포를 5일 동안 본 발명자들의 하이브리도마 캠페인으로부터 유래된 비표지 항-PVRIG 항체와 함께 배양한 경쟁 실험을 수행하였다. 이어서, T 세포를 제5일에 채취하고 나서, 본 발명자들의 파지 캠페인으로부터 유래된 컨쥬게이팅된 항-PVRIG 항체(CPA.7.021)로 반대 염색하였다. 도 76에 나타낸 바와 같이, 배경 형광 수준에 비교할 때 CHA.7.516-M1, CHA.7.518-M1, CHA.7.524-M1, CHA.7.530-M1, 및 CHA.7.538-M1을 함유한 조건에서 CPA.7.021 결합의 완전한 또는 거의 완전한 감소가 관찰되었는데, 이는 이들 항체가 에피토프 인식에서 중복될 수 있다는 것을 시사한다. CPA.7.021 결합의 부분적 감소가 CHA.7.537-M1, CHA.7.528-M1 및 CHA.7.548-M1에 의해 관찰되었는데, 이는 에피토프 인식에서 부분적 중복을 시사한다. CHA.7.543-M1과 함께 사전 배양한 세포에서 CPA.7.021 결합의 감소는 관찰되지 않았는데, 이는 에피토프 인식의 부재를 시사한다. 종합적으로, 이 데이터는 CPA.7.021과 비교하여 평가할 때, 본 발명자의 캠페인으로부터의 PVRIG 항체가 PVRIG 상에서 적어도 3개의 상이한 에피토프를 인식할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0840] 결론, 본 발명자들은 증식 및 휴지 T 세포에 결합하는 본 발명자들의 PVRIG 항체의 능력뿐만 아니라 MLR에서 그들의 기능적 활성을 특성규명하였다. 다중 PVRIG 항체의 결합을 증식 T 세포 상에서 검출하였고, 이는 휴지, 특히 CD8+ 서브세트에 비해 증식 T 세포 상에서 더 높았다. 이 데이터는 PVRIG 발현이 T 세포 활성화 시 증가된다는 것을 입증한다. 더 나아가, 몇몇 PVRIG 항체는 mIgG1 아이소타입에 비해 T 세포 증식을 증가시켰는데, 이는 그들이 또한 T 세포 기능을 조절할 수 있다는 것을 나타낸다. 상기와 같이, 이들 항체는 모두 PVRIG를 그의 리간드인 PVRL2로 차단하는 능력을 가진다. 이에 기반하여, 본 발명자들은 PVRIG-PVRL2 상호작용을 차단함으로써, 이들 항체가 암을 치료하기 위해 사용한 면역 검사점 저해제에 대해 요망되는 효과의 특징적 표시인 T 세포 활성화 및 증식의 증가를 야기한다는 결론을 내렸다. 마지막으로, 본 발명자들은 파지-유래 항체에 대해 하이브리도마-유도 PVRIG 항체의 활성화된 T 세포에 대한 결합을 비교하는 경쟁 실험을 수행하였다. 이런 일련의 실험으로부터, 본 발명자들은 본 발명자들의 파지 및 하이브리도마-유도 항체의 에피토프 다양성에 대한 증거를 제공한다.

[0841] **실시예 24. 면역 검사점 차단과 조합 시 T 세포 활성화에 대한 항-PVRIG 항체의 효과**

[0842] 공지된 면역 검사점(예를 들어 PD1, PDL-1 또는 TIGIT)의 차단 Ab와 PVRIG 차단의 조합은 상기 설명한 분석에서 T 세포 활성화에 대한 자극 효과를 추가로 향상시키는 것으로 예상된다.

[0843] **실시예 25. PVRIG 항체의 기능성 분석**

[0844] 인간 PVRIG 본 발명의 항체는 PVRIG의 그의 리간드 PVRL2와의 상호작용을 저해하는 능력, 및 1차 세포 기반 분석에서 효과기 림프구 기능을 조절하는 그들의 능력에 대해 특성규명되었다.

[0845] 프로토콜

[0846] 세포 기반 생화학적 분석

[0847] PVRIG의 그의 리간드 PVRL2와의 상호작용을 저해하는 PVRIG 항체의 능력을 세포의 생화학적 분석 형식에서 두 방향으로 평가하였다.

[0848] 제1 배향에서, 리간드 PVRL2는 비조작 HEK 세포 상에서 내인성으로 발현되고, 가용성 바이오틴일화된 Fc-태그 PVRIG(요구 시 젠스크립트사에 의해 제작됨)가 첨가된다. 이 경우에, HEK 세포에 대한 가용성 PVRIG 결합을 차단하는 PVRIG 항체의 능력을 두 순열을 통해 평가하였다. 제1 순열에서, PVRIG 항체의 다양한 농도(범위 0.066 내지 66nM)를 얼음 상에서 30분 동안 인산염 완충 식염수 (PBS, 깁코사) 중의 33nM의 가용성 PVRIG와 함께 사전 인큐베이션시켰다. 이 복합체를 후속적으로 100,000개 HEK 세포에 첨가하고 나서, 얼음 상에서 추가 1시간 동안

인큐베이션시켰다. 1시간 후에, HEK 세포를 PBS 중에서 2회 세척하고 나서, 얼음 상에서 30분 동안 알렉사 647(잭슨 래버러토리즈)에 컨쥬게이팅된 스트렙타비딘의 첨가에 의해 HEK 세포에 결합된 가용성 PVRIG의 정도를 검출하였다. HEK 세포를 PBS 중에서 2회 세척하고 나서, FACS 칸토 II(BD 바이오사이언시즈) 상에서 획득을 위해 100㎕의 PBS 중에서 재현탁시켰다. FlowJo(트리스타) 및 프리즘(그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 데이터를 분석하였다. 제2 순열에서, 33nM의 가용성 PVRIG 단백질 및 PVRIG 항체(0.066 내지 66nM)를 100,000개 HEK 세포와 동시에 첨가하고 나서, 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 이 순열을 위한 분석에 대한 후속적 단계는 제1 순열과 동일하다.

[0849] 제2 순열에서, PVRIG를 과발현시키도록 HEK 세포를 조작하고 나서, 가용성 바이오틴일화된 Fc-태그된 PVRL2(CD 바이오사이언시즈)를 첨가하였다. 이 경우에, 160nM 가용성 PVRL2와 함께 다양한 농도의 PVRIG 항체(범위 0 내지 200nM)를 100,000개 HEK hPVRIG 또는 모 HEK 세포에 동시에 첨가하고 나서, 얼음 상에서 1시간 동안 PBS + 1% BSA + 0.1% 아자이드 나트륨(FACS 완충제) 중에서 인큐베이션시켰다. 얼음 상에서 30분 동안 FACS 완충제 중에서 스트렙타비딘 알렉사 647의 첨가에 의해 가용성 PVRL2 결합을 검출하였다. 세포를 FACS 완충제 중에서 2회 세척하고 나서, 인텔리사이트 HTFC(인텔리사이트) 상에서 획득을 위해 50㎕의 PBS 중에서 재현탁시켰다. FlowJo(트리스타), 엑셀(마이크로소프트) 및 프리즘(그래프패드)를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0850] 1차 NK 세포 분석

[0851] PVRIG에 대해 가장 강한 발현 프로파일을 갖는 PBMC 서브세트는 NK 세포 상에 있었다. 그렇게 해서, 본 발명자들은 본 발명자들의 항체가 이들 표적에 대해 NK 세포-매개 세포독성을 조절할 수 있었는지의 여부를 결정하기 위해 PVRL2-발현 종양 세포를 이용하는 NK 세포-기반 공동 배양 분석을 설계하였다. 본 발명자들이 선택한 표적은 급성 B 세포 림프성 백혈병 세포주, Reh(ATCC 세포 은행) 및 급성 골수성 백혈병 세포주, MOLM-13(DSMZ 세포 은행)이었다. Reh 및 MOLM-13 세포를 RPMI 배지(깁코사) + 20% 소 태아 혈청(깁코사), 글루타맥스(깁코사), 페니실린/스트렙토마이신 (깁코사), 비필수 아미노산(깁코사), 피루브산나트륨(깁코사), HEPES (깁코사), 및 베타-머캅토에탄올(깁코사)에서 성장시켰다.

[0852] 공동 배양 분석 2일 전에, 인간 NK 세포 단리 키트(밀테니 바이오텍)를 이용하여 1차 NK 세포를 단리시키고 나서, RPMI 배지 + 20% 소 태아 혈청, 글루타맥스, 페니실린/스트렙토마이신, 비필수 아미노산, 피루브산나트륨, HEPES, 베타-머캅토에탄올 및 250U/㎖ IL-2(R&D 시스템즈)에서 배양시켰다. 분석 일에, NK 세포를 채취하고 나서, 열거하고 실온에서 15 내지 30분 동안 PVRIG 항체와 함께 사전인큐베이션시켰다. 이 인큐베이션 동안, 표적 세포를 배양물로부터 채취하고 나서, 30분 동안 37℃에서 칼세인(Calcein) AM(라이프 테크놀로지즈)으로 표지하고, 배지에서 세척하고 나서, 분석을 위해 열거하였다. 5㎍/㎖의 PVRIG 항체와 함께 사전 인큐베이션시킨 NK 세포의 농도를 증가시키면서 일정한 수의 표적 세포(50,000개)를 공동 배양시키는(따라서 NK 세포 대 표적 비를 변경시킴) NK 세포-매개 세포독성 분석을 설정하였다. 대안적으로, 분석에서 고정된 NK 세포 대 표적 비를 사용하였지만, 용량 적정에서 PVRIG 항체의 농도를 변경시키면서(범위 3.9 ng/㎖ 내지 5㎍/㎖) NK 세포를 사전 인큐베이션시켰다. NK 세포 및 표적의 첨가 시, 플레이트를 1,400rpm에서 1분 동안 펄스 교반시키고, 5% CO_2 분위기에서 4시간 동안 37℃에 두었다. 4시간 후에, 플레이트를 1,400rpm에서 4분 동안 교반시키고 나서, 80㎕의 상청액을 채취하여 표적 세포로부터 칼세인 AM의 방출을 정량화하였다. 스펙트라맥스 제미니(Spectramax Gemini) XS 형광계(몰레큘러 디바이스)에 의해 표적으로부터 방출된 칼세인 AM의 양을 평가하였다. 칼세인 AM 방출에 대한 대조군으로서, 분석의 지속 기간 동안 70% 에탄올 또는 배지 단독에 대해 표적 세포를 노출시킴으로써 총 방출 그리고 자발적 방출을 평가하였다. NK 세포에 의한 사멸 수준을(백분율로서) 다음의 식을 이용하여 계산하였다:

[0853] (샘플 방출 - 자발적 방출)/(총 방출 - 자발적 방출)*100

[0854] PVRIG 항체에 추가로, 일부 경우에, NK 세포 수용체에 대한 다른 항체, 예컨대 TIGIT(제넨테크(Genentech), 클론 10A7, 특허 번호: WO2009126688 A2) 및 DNAM-1(바이오레전드, 클론 11A8)을 또한 비교기로서 첨가하였다.

[0855] 결과

[0856] 세포-기반 생화학적 분석: 세포의 생화학적 분석에서 본 발명자들의 PVRIG 항체의 패널의 선별 시, 본 발명자들은 시험한 항체에 걸쳐 가변적 저해 수준이 있다는 것을 발견하였고, 저해 수준은 분석 순열 및 배향에 의존하였다(도 98). 4가지의 항체는 이들 지점을 설명하기 위해 도 93에 구체적으로 나타낸다. 대조군에 비해 가장 강한 저해를 제공하는 분석 배향 및 순열은 PVRIG 항체와 함께 사전 인큐베이션시킨 가용성 PVRIG가 HEK 세포에 첨가될 때이다(도 93a). 이 순열에서, CPA.7.021은 다른 3가지 항체(CPA.7.002, CPA.7.005 및 CPA.7.050)에 비해 최대의 절대 차단 능력을 나타내었다. 차단 수준의 차이에도 불구하고, 이 순열에서 모든 항체는 낮은 나노

몰 범위에 있는 유사한 IC_{50} 값을 나타내었고, 차단 능력은 더 고농도에서 안정상태로 되었다.

[0857] 이어서, 가용성 PVRIG 및 PVRIG 항체를 HEK 세포에 동시에 첨가할 때의 4가지 PVRIG 항체에 의해 적용된 절대 저해 수준을 측정할 때, 분석에서 차단의 더 큰 가변성을 관찰하였다(도 93b). CPA.7.021은 최고의 차단 항체를 남겼다. 그러나, CPA.7.002 및 CPA.7.005는 대조군 항체에 비해 HEK 세포에 대한 가용성 PVRIG 결합을 저해하는 현저히 더 적은 능력을 나타내었다. CPA.7.050은 CPA.7.021, CPA.7.002 및 CPA.7.005에 비해 중간의 차단 수준을 나타내었다. 저해의 절대 수준의 이러한 차이는 또한 각각의 항체의 IC_{50} 값의 차이에 대응한다. CPA.7.021 및 CPA.7.050은 또한 그들이 분석의 제1 순열에서보다 더 높다고 하더라도, 낮은 나노몰 IC_{50} 값을 나타내었다. 대조적으로, CPA.7.002 및 CPA.7.005의 IC_{50} 값은 CPA.7.002를 대략 20배만큼, 그리고 CPA.7.005를 대략 30배만큼 실질적으로 증가시켰다. 이 데이터는 항체가 그의 동족 리간드와 PVRIG 결합에 대해 경쟁하는 방법을 나타내며, 항체가 이 상호작용을 차단할 수 있는 능력을 나타낸다.

[0858] 생화학적 분석의 배향이 반대로 되었을 때(즉, PVRL2Fc가 HEK hPVRIG 세포에 결합하는 것으로 평가되었을 때), PVRL2 Fc 상호작용을 차단하는 4개 PVRIG 항체의 능력은 가변적이었다(도 93c). 표적으로서 HEK 세포를 사용한 생화학적 분석과 일치되게(도 93a 내지 도 93b), CPA.7.021 및 CPA.7.050은 HEK hPVRIG 세포에 대한 PVRL2 Fc 결합을 저해하였고, 결합을 차단하는 그들의 능력은 유사하였다. 그러나, 놀랍게도, 본 발명자들은 CPA.7.002 및 CPA.7.005 항체의 존재 하에서 PVRL2 Fc 결합의 향상을 알 수 있었는데, 이는 HEK 세포를 표적으로서 사용하였을 때 본 발명자들이 관찰하지 않은 것이다.

[0859] Reh 세포에 의한 NK 세포의 세포독성 분석: NK 세포의 세포독성 분석에서 본 발명자들이 연구한 제1 표적은 Reh 계통이었다. 유세포 분석에 의해 PVRL2의 강한 수준, 그러나 다른 활성화 리간드, 예컨대 NKG2D 리간드의 낮은 빈도, 및 PVR의 낮은 발현을 나타내었기 때문에 Reh를 처음에 선택하였다(도 94). PVRIG 항체의 기능적 효과를 가리움할 수 있는 고빈도의 NKG2D 리간드의 발현 및 PVR의 고발현에 기인하여, 전통적인 NK 세포 표적, 예컨대 K562를 사용하지 않았다. 중요하게는, Reh 세포는 PVRL2 및 PVR과 상호작용하는 것으로 알려진 임의의 NK 세포 수용체, 예컨대 TIGIT, DNAM-1, 및 PVRIG를 발현시키지 않았다.

[0860] 이 분석에서 PVRIG 항체의 본 발명자들의 패널을 선별할 때, 본 발명자들은 NK 세포-매개 세포독성을 조절할 수 있는 4가지 항체를 발견하였다(도 99). 이들 4가지 항체는 생화학적 분석 결과 부문에서 논의한 것(CPA.7.002, CPA.7.005, CPA.7.021, 및 CPA.7.050)이었다. 모든 경우에, 이들 항체의 첨가는 Reh 세포에 대한 NK 세포-매개 세포독성을 향상시켰다(도 95a 내지 도 95c). CPA.7.002 및 CPA.7.005의 첨가는 세포독성을 가장 강하게 향상시켰고(도 95a 내지 도 95b), 이어서, CPA.7.021 및 CPA.7.050의 첨가는 유사한 향상 수준을 나타내었다(도 95c). 도 95d는 CPA.7.002 및 CPA.7.021에 의한 NK 세포-매개 세포독성 향상의 농도-의존적 분석을 나타낸다. PVRL2에 또한 결합하는 것으로 보고된 수용체에 대한 차단 항체, 예컨대 TIGIT 및 DNAM-1은 비교기로서 Reh 세포를 이용하는 분석에 첨가하였다. 도 95e 내지 도 95f에 나타낸 바와 같이, TIGIT 및 DNAM-1 항체의 첨가는 이 분석에서 기능적 효과를 나타내지 않았다.

[0861] MOLM-13 세포를 이용하는 NK 세포 분석: PVRIG 항체가 제2 표적에 대해 NK 세포-매개 세포독성을 조절할 수 있는지의 여부를 평가하기 위해, MOLM-13 세포를 이용하였다. MOLM-13은 또한 Reh 세포와 유사하게 PVRL2를 발현시키지만, 또한 PVR의 강한 발현을 가진다(도 94). 세포와 같이, MOLM-13은 임의의 NK 세포 수용체를 발현시키지 않았다. Reh 세포에 추가로, 이 세포주의 이용은, 특히 PVR이 발현될 때, PVRIG 항체가 상이한 수용체-리간드 상호작용과 관련하여 NK 세포-매개 세포독성을 조절할 수 있는지의 여부를 나타낸다.

[0862] 이 분석에서 본 발명자들의 PVRIG 항체의 선별 시, 본 발명자들은 CPA.7.021의 기능적 효과가 감소되고, 대조군 수준 초과로 NK 세포-매개 세포독성의 상당한 향상을 나타내지 않는다는 것을 발견하였다(도 97a). 대조적으로, CPA.7.002 및 CPA.7.005는 이 분석에서 NK 세포-매개 세포독성을 향상시킬 수 있었다(도 97a). 비교기 항체를 사용하면, TIGIT의 차단은 대조군에 비해 이 분석에서 기능성 효과를 나타내지 않았다(도 97b).

[0863] 요약 및 결론

[0864] 본 발명자의 항체 파지 플랫폼을 이용하여, 본 발명자들은 PVRIG의 그의 리간드 PVRL2와의 상호작용을 차단시킨 능력을 나타내고, 두 혈액학적 세포주에 대해 NK 세포 매개 세포독성을 향상시킨 인간 PVRIG 항원에 대한 항체 패널을 생성하였다. PVRIG 및 PVRL2 상호작용을 저해하는 PVRIG 항체의 능력은 암과 같은 생리학적 상황에서 PVRIG에 의한 잠재적 항체 동역학을 나타내는, 분석의 배향뿐만 아니라 사전 인큐베이션 단계에 의해 영향 받았다. 4가지 항체는 Reh 세포주에 대해 NK 세포-매개 세포독성을 향상시키는 능력을 나타내었지만, 두 항체만이

MOLM-13 세포에 대해 세포독성을 향상시키는 능력을 나타내었다. 이 차이는 각각의 세포주의 NK 세포-매개 인식에 수반된 대안의 수용체-리간드 상호작용 및 PVRIG의 기능을 조절함에 있어서 그들의 효능에 기인할 수 있다.

[0865] **실시예 26. GD T CELL 활성화 USING PVRL2 이소성 또는 자연적으로 발현하는 세포를 이용하는 GD T 세포 활성화에 대한 항-PVRIG 항체의 효과**

[0866] 세포 기반 분석을 사용하여 감마 델타 T 세포 활성화, 증식 및 사이토카인 분비에 대한 항-PVRIG 항체의 효과를 시험한다. 정제된 인간 감마 델타 T 세포를 HMBPP 또는 IPP를 이용하여 활성화시키고, PVRL2를 자연적으로 발현시키는 표적 세포(예를 들어 REH, MOLM-13)와 함께 또는 PVRL2 또는 빈 벡터(예를 들어 CHO, Raji, 721.221)를 이소성으로 발현시키는 표적 세포와 함께 공동 배양시켰다. 배양 상청액 중에서 사이토카인 생성(예를 들어 IFN-ɣ, IL-17) 또는 표적 세포 상에서 세포독성 활성을 시험함으로써 감마 델타 T 세포 기능을 평가한다. PVLR2 발현은 내인성 DNAM1(감마 델타 T 세포 상에서 PVRL2의 공지된 공동자극 반대 수용체)을 통해 매개된 감마 델타 T 세포 활성화에 대해 기본적 자극 효과를 갖는 것으로 예상된다. 길항 항-PVRIG Ab의 존재 하에서, 사이토카인 생성 또는 세포독성 활성은 감마 델타 T 세포 활성화에 대한 내인성 PVRIG의 저해 기능의 차단에 기인하여 추가로 향상되는 것으로 예상된다. 따라서, 작용 항-PVRIG Ab는 감마 델타 T 세포 활성화의 저해를 나타내는 것으로 예상된다.

[0867] **실시예 27: 자가 PBMC의 존재 하에 항-CD3 및 항-CD28를 이용하여 활성화된 인간 T 세포에 대한 단백질의 효과**

[0868] 물질 및 방법

[0869] 이들 실험에서 자가 PBMCS의 존재 하에 항-CD3 및 항-CD28을 이용하여 활성화시킨 인간 T 세포에 대한 PVRIG의 효과를 평가한다. 대조적으로, 이 분석은 또한 T 세포 활성화에 대한 항-PVRIG 항체의 효과를 분석하기 위해 사용할 수 있다.

[0870] 힌지에서 S 돌연변이에 대해 C220, C226 및 C229를 보유하는 인간 IgG1의 Fc에 융합된 인간 PVRIG의 ECD로 구성된 PVRIG hECD-hIg 융합 단백질(도 92BA)을 6일 동안 배양한 CHO-3E7 세포 내 일시적 형질감염 다음에 세포 채취의 단백질 A 정제에 의해 젠스크립트(중국)에서 생성하였다. 최종 생성물 PBS pH 7.2에서 최종 생성물을 제형화하였다. 사용한 발현 벡터는 포유류 발현 벡터 pTT5였고, 이때 PVRIG 유전자는 CMV 프로모터에 의해 유발된다.

[0871] CD4+ 인간 T 세포 단리 키트 II를 밀테니(카탈로그 번호 130-094-131)로부터 구입한다. hIgG1 대조군(시나기스(Synagis)(등록상표))을 메디뮨 인코포레이티드(Medimmune Inc)로부터 얻는다. 항-인간 CD3 Ab(OKT3, 카탈로그 번호 16-0037) 및 항-인간 CD28 Ab(클론 CD28. 2; 카탈로그 번호 16-0289)를 이바이오사이언스사로부터 구입한다. 다이나비즈(Dynabeads) M-450 에폭시(카탈로그 번호 140. 11)를 인비트로젠사로부터 구입한다. 인간 혈액의 연층을 라이프소스사(LifeSource)로부터 얻는다. 피콜-플라크 플러스(Ficoll-Paque Plus)(카탈로그 번호 17-1440-02)를 GE 헬스케어사로부터 구입한다.

[0872] 피콜 분리를 이용하는 연층으로부터의 PBMS의 단리: 총 PBMC를 생체밖 20 배지에서 현탁시키고 나서, 3000rad에서 방사선 조사한다. 나이브 CD4+ T 세포를 제조업자의 설명서에 따라 CD4+ 인간 T 세포 단리 키트 II(밀테니)를 이용하여 3명의 건강한 인간 공여자의 연층으로부터 단리시키고, 1:1 비(웰 당 $1.5x10^5$개의 방사선 조사된 PBMC와 함께 $1.5x10^5$개의 T 세포)로 방사선 조사된 자가 PBMC와 함께 공동 배양시켰다. 배양물을 항-CD3(0.5㎍/㎖) 및 항-CD28(0.5㎍/㎖) 항체를 이용하여 활성화시킨다. 항-PVRIG 항체 또는 PVRIG ECD 단백질 중 하나를 표시 농도로 배양물에 첨가한다. 배양물에서 24시간 후에, H3-티미딘을 이용하여 세포를 펄싱한다. 배양물에서 72시간 후에 세포를 채취한다.

[0873] ECD 실험에 대해, 결과는 T 세포 증식 및/또는 활성화의 용량 의존적 저해를 야기하는 것으로 예상되는데, 이는 T 세포 유도 자가면역질환, 예컨대 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선 및 염증성 장 질환을 치료하기 위해서뿐만 아니라 다른 면역 관련 질환을 치료하기 위해 그리고/또는 유전자 또는 세포 요법을 따르는 바람직하지 않은 면역 활성화를 감소시키기 위한 면역저해 PVRIG 기반 치료제(예를 들어 본 발명의 적어도 일부 실시형태에 따른 PVRIG 폴리펩타이드 또는 PVRIG 융합 단백질)의 치료적 가능성을 뒷받침한다. 본질적으로, PVRIG를 작용화하는 면역저해 PVRIG 단백질은 T 세포의 활성화 및 이러한 병태의 질환 병리에 수반된 전염증 사이토카인의 생성을 방지하거나 또는 감소시켜야 한다.

[0874] 추가로, 이들 결과는 향상된 면역 반응이 유리할 병태를 치료하기 위해 PVRIG의 저해 활성을 감소시키는 면역자극 항-PVRIG 항체의 치료적 가능성, 예컨대 암, 감염성 질환, 특히 만성 감염 및 패혈증의 면역 요법을 뒷받침

하는 것으로 예상된다. 본질적으로, 면역자극 항=PVRIG 항체는 T 세포의 활성화를 촉진시키고, 전염증 사이토카인의 생성을 유발함으로써, 암성 또는 감염 세포 또는 감염성 제제의 고갈을 촉진시킬 것이다.

[0875] **실시예 28: T 세포 활성화 분석의 저해.**

[0876] 이들 실험에서, 비드 분석에서 T 세포 활성화에 대한 PVRIG ECD 또는 항-PVRIG 항체의 효과.

[0877] **물질 및 방법**

[0878] 인간 T 세포의 단리: 건강한 인간 공여자로부터의 스탠포드 혈액 은행으로부터 연층을 얻는다. 제조업자의 설명서에 따라 로세트셉 키트(스템셀 테크놀로지즈)를 이용하여 CD3+ T 세포를 단리시킨다. 얻은 CD3+ 세포의 %를 평가하기 위해 유세포 분석에 의해 항-CD45 및 항-CD3을 이용하여 세포를 분석한다. 분석 전에 해동시킨 후에 생존도를 평가한다.

[0879] 비드 코팅 및 QC: $500x10^6$/㎖에서 토실 활성화 비드(인비트로젠, 카탈로그 번호 14013)를 2단계 프로토콜에서 항-CD3 mAb 및 PVRIG ECD 단백질 또는 항-PVRIG 항체 중 하나로 코팅한다: 37℃에서 밤새 인산나트륨 완충제 중에서 50㎍/㎖ 인간 항-CD3 클론 UTCH1(R&D 시스템즈, 카탈로그 번호 mab 100), 이어서, PVRIG ECD 단백질 또는 항-PVRIG 항체 중 하나의 0 내지 320㎍/㎖를 다른 37℃에서 밤새 인큐베이션.

[0880] 비드에 결합된 PVRIG 단백질(ECD 또는 항체 중 하나)의 양을 분석한다.

[0881] 비드 분석 설정: 2% AB 인간 혈청 (깁코사, 카탈로그 번호 34005-100), 글루타맥스(깁코사, 카탈로그 번호 35050-061), 피루브산나트륨(깁코사, 카탈로그 번호 11360-070), MEM 비필수 아미노산 용액(깁코사, 카탈로그 번호 11140-050) 및 2-머캅토에탄올(깁코사, 카탈로그 번호 21985)로 보충한 완전 IMDM(깁코사, 카탈로그 번호 12440-053) 중에서 5일 동안 다양한 농도의 PVRIG 단백질로 코팅한 100k 또는 200k 비드와 함께 100k 인간 CD3+ T 세포를 배양시켰다. 5일 배양의 마지막에, 항-CD25, 항-CD4, 항-CD8 및 고정 생 사멸 염료를 이용하여 세포를 염색하여 세포의 각각의 서브세트 상에서 CD25 발현 수준을 결정한다. 상청액을 수집하고 나서, ELISA(인간 INF 듀오세트, 알앤디 시스템즈, DY285)에 의해 IFN 분비에 대해 분석하였다.

[0882] 이들 실험에서, 다양한 농도의 PVRIG-단백질로 코팅한 비드와 함께 공동 배양한 인간 CD3 T 세포를 CD25의 발현 수준에 대해 분석한다. CD4+와 CD8+ 세포는 둘 다 PVRIG-ECD- 융합 단백질에 의한 용량 의존적 저해를 나타내는 것으로 예상되거나, 또는 정반대로, CD4+와 CD8+ 세포는 PVRIG-항체에 의한 용량 의존적 활성화를 나타내는 것으로 예상된다.

[0883] **실시예 29: 사이노몰거스 교차 반응성에 기반한 항-인간 PVRIG 항체의 에피토프 맵핑**

[0884] 이유 및 목적

[0885] 본 연구의 목적은 사이노몰거스 원숭이(사이노) 오솔로그에 대한 항-인간 PVRIG 항체의 교차 반응성을 결정하는 PVRIG 단백질 상의 에피토프를 동정하는 것이다. 인간 PVRIG 표적에 대한 다수의 리드 항체는 다수의 이들 항체가 동일한 에피토프 빈에 속한다는 사실에도 불구하고 사이노 교차 반응성의 다양한 정도를 나타낸다. 인간/사이노 교차 반응성의 분자 기반(또는 이의 결여)을 밝히기 위해, PVRIG 재조합 단백질의 몇몇 사이노 대 인간 돌연변이를 설계하고, 발현시키고 나서 정제한 다음, ELISA에서 항-인간 PVRIG 항체의 패널에 대한 결합에 대해 시험하였다.

[0886] 방법

[0887] 사이노-대-인간 PVRIG 변이체의 설계: 인간 및 PVRIG 세포외 도메인(ECD)의 서열 정렬은 인간과 사이노 오솔로그 사이의 90% 서열 동일성 및 93% 서열 상동성을 나타낸다(도 100). 돌연변이(보존 대 비보존) 및 돌연변이 영역의 2차 구조 예측(코일 대 연장)의 특성에 기반하여, 사이노-교차 반응성 중점 에피토프 맵핑을 프로빙하기 위해 사이노 PVRIG의 3개의 부위 지정 돌연변이체를 설계하였다. 이들 돌연변이체는 H61R, P67S, 및 L95R/T97I 사이노 PVRIG를 포함한다. 야생형 사이노 및 인간 PVRIG를 또한 생성하였다.

[0888] 사이노, 인간 및 혼성 PVRIG 변이체의 발현 및 정제: 포유류 세포 내 C-말단의 6XHis 태그와의 ECD 융합으로서 모든 PVRIG 변이체를 발현시켰다. 친화도 정제, 이온 교환 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 단백질을 정제하였다. 정제된 단백질을 PBS 완충제(pH 7.4)로 완충제 교환하고 나서, 4℃에서 저장하였다.

[0889] PVRIG-항체 상호작용을 결정하기 위한 ELISA: 기능성 ELISA를 다음과 같이 수행하였다: 사이노, 인간 및 사이노/인간 혼성 PVRIG(His-태그) 재조합 단백질을 IA 플레이트 상에서 밤새 4℃에서 흡착시켰다. 코팅된 플레이트

웰을 PBS로 2회 린스하고 나서, 300㎕ 차단 완충제(PBS 중의 5% 탈지유 분말, pH 7.4)와 함께 실온에서 (RT) 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 차단 완충제를 제거하고 나서, 플레이트를 PBS로 2회 더 린스하였다. 플레이트-결합 PVRIG 변이체를 용액 중에서 (50 ℓ/웰 용적 중에서 0.1㎍/㎖ 내지 8㎍/㎖의 선형 범위) 실온에서 1시간 동안 항-인간 PVRIG mAb(인간 IgG1 아이소타입)와 함께 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBS-T(PBS 7.4, 0.05% 트윈 20)로 3회 세척하고, 이어서, PBS로 3회 세척하고, 50㎕/웰의 HRP-컨쥬게이팅된 2차 항체를 첨가하였다(인간 IgG Fc 도메인 특이적, 잭슨 이뮤노리서치). 이를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, 플레이트를 다시 세척하였다. 50㎕의 슈어블루 TMB 기질(KPL Inc)을 첨가함으로써 그리고 5 내지 20분 동안 인큐베이션시킴으로써 모든 웰에서 ELISA 신호를 발생시켰다. 50㎕ 2N H2SO4(VWR)를 첨가함으로써 HRP 반응을 중단시키고 나서, 스펙트라맥스(몰레큘러 디바이스) 또는 엔비전(EnVision)(퍼킨엘머) 분광광도계 상에서 450㎚에서 흡광도 신호를 판독하였다. 데이터를 엑셀(마이크로소프트)에 보내고 나서, 그래프패드(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드)에서 플롯팅하였다.

[0890] **결과**

[0891] 사이노 교차 반응성의 결정소로서 S67, R95 및 I97 잔기: 도 101에 나타낸 결합 데이터는 S67, R95 및 I97 잔기가 다양한 항체의 사이노 교차 반응성에 영향을 미친다는 것을 분명하게 나타낸다. P67S 사이노-대-인간 돌연변이는 CPA.7.002 및 CPA.7.041의 결합에 부정적으로 영향을 미치지만, L95R/T97I 사이노-대-인간 돌연변이는 CPA.7.002, CPA.7.021, CPA.7.028 및 CPA.7.041의 결합을 상당히 개선시킨다. 반면에, H61R 사이노 대 인간 돌연변이는 시험한 임의의 항체의 결합에 영향을 미치지 않았다.

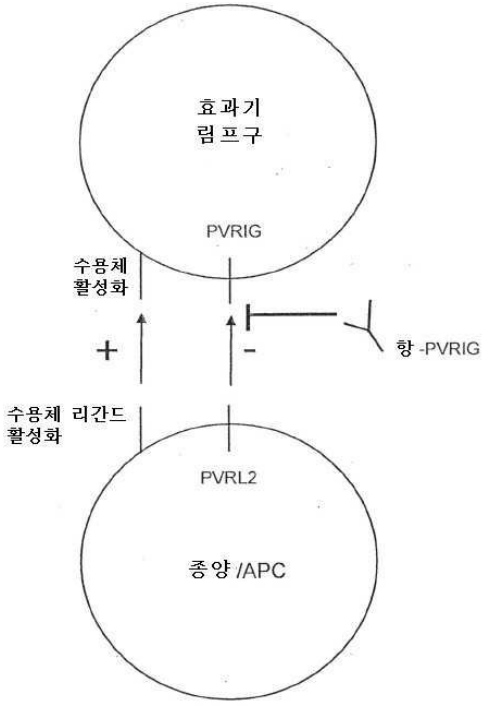
[0892] 사이노 대 인간 변이체에 대한 상대적 결합은 3가지 에피토프 기를 제시한다: 사이노, 인간 및 혼성 PVRIG 변이체에 대한 항체의 상대적 결합은 3개의 별개의 에피토프 기를 제시한다: 그룹 1은 R95/I97 잔기에 결합한다(CPA.7.021 및 CPA.7.028). 그룹 2는 S67 및 R95/I97 잔기에 결합한다(CPA.7.002 및 CPA.7.041). 그룹 3은 S67 또는 R95/I97 잔기에 결합하지 않는다(CPA.7.024 및 CPA.7.050). 에피토프 기는 이들 항체의 사이노 교차 반응성 정도에 대한 강한 상관관계를 나타낸다(도 102).

[0893] 요약 및 결론

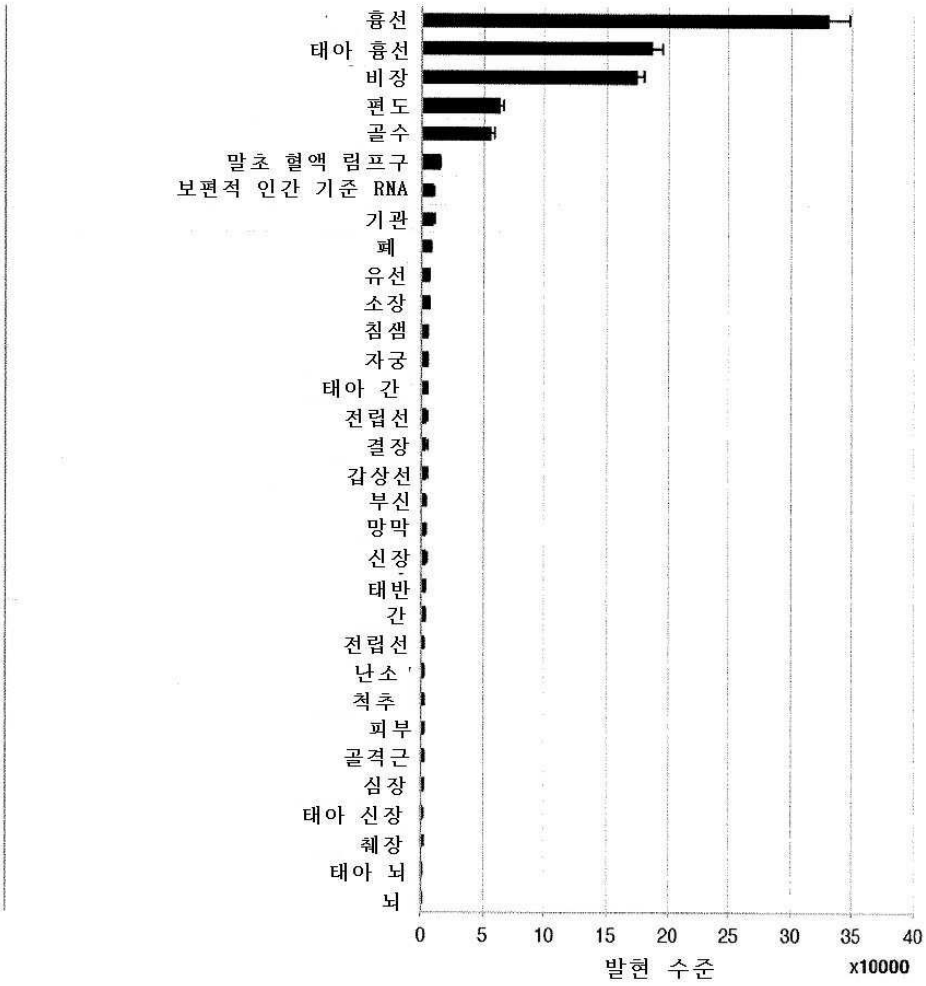
[0894] PVRIG ECD에서의 사이노 대 인간 변이에 기반한 제한된 에피토프 맵핑은 항-인간 PVRIG 항체의 사이노 교차 반응성의 결정소로서 S67, R95 및 I97 잔기를 동정하였다. CPA.7.021 및 CPA.7.028 항체에 대해 L95R/T97I 사이노 PVRIG에 대한 결합의 완전한 복구 및 이 돌연변이체에 대한 CPA.7.002의 개선된 결합은 R95 및 I97 잔기가 이들 항체에 대해 중요한 인간 PVRIG 에피토프라는 것을 시사한다. 이들 발견은 또한 1차 아미노산 서열에 기반하여 비인간 영장류 PVRIG 오솔로그에 대한 교차 반응성을 예측하는 가능한 방법을 시사한다.

도면

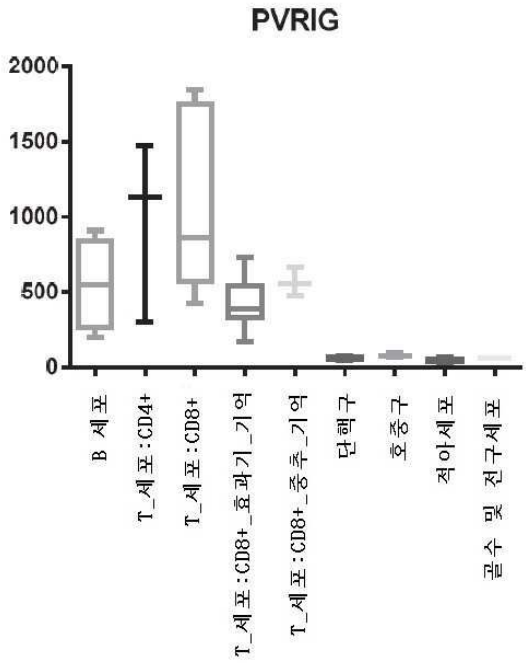
도면1



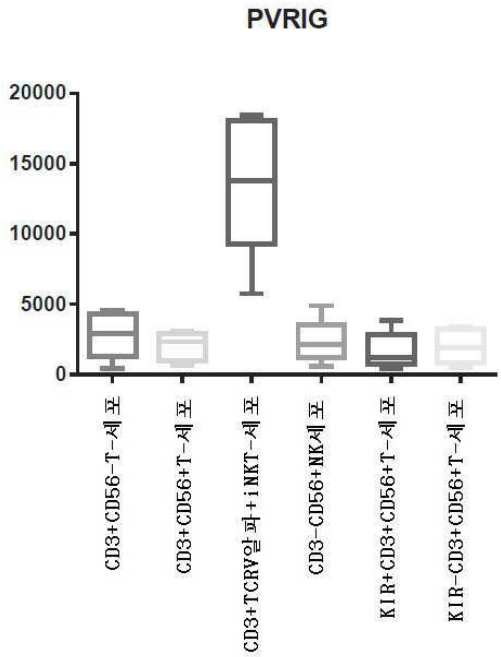
도면2


흉선
태아 흉선
비장
편도
골수
말초 혈액 림프구
보편적 인간 기준 RNA
기관
폐
유선
소장
침샘
자궁
태아 간
전립선
결장
갑상선
부신
망막
신장
태반
간
전립선
난소
척추
피부
골격근
심장
태아 신장
췌장
태아 뇌
뇌
0
5
10
15
20
25
30
35
40
발현 수준
x10000

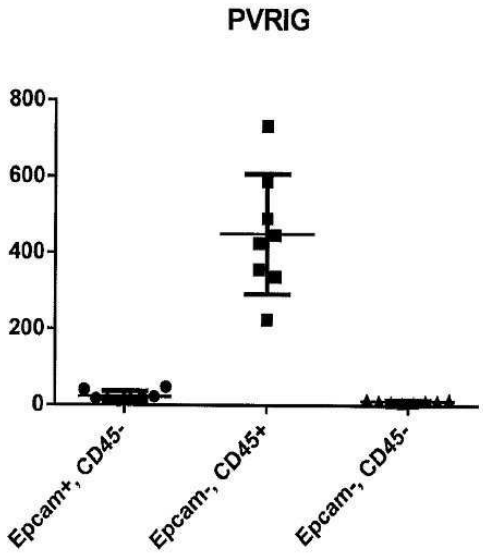
도면3


PVRIG
2000
1500
1000
500
0
B 세포
T_세포:CD4+
T_세포:CD8+
T_세포:CD8+_효과기_기억
T_세포:CD8+_중추_기억
단핵구
호중구
적아세포
골수 및 전구세포

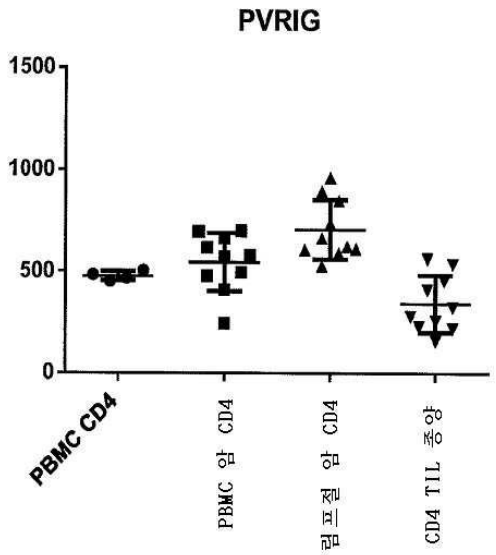
도면4


PVRIG
20000
15000
10000
5000
0
CD3+CD56-T-세포
CD3+CD56+T-세포
CD3+TCRVα/β+iNKT-세포
CD3-CD56+NK세포
KIR+CD3+CD56+T-세포
KIR-CD3+CD56+T-세포

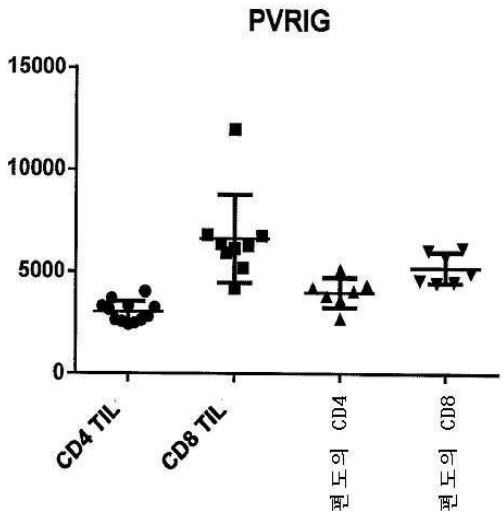
도면5a


PVRIG
800
600
400
200
0
Epcam+, CD45-
Epcam-, CD45+
Epcam-, CD45-

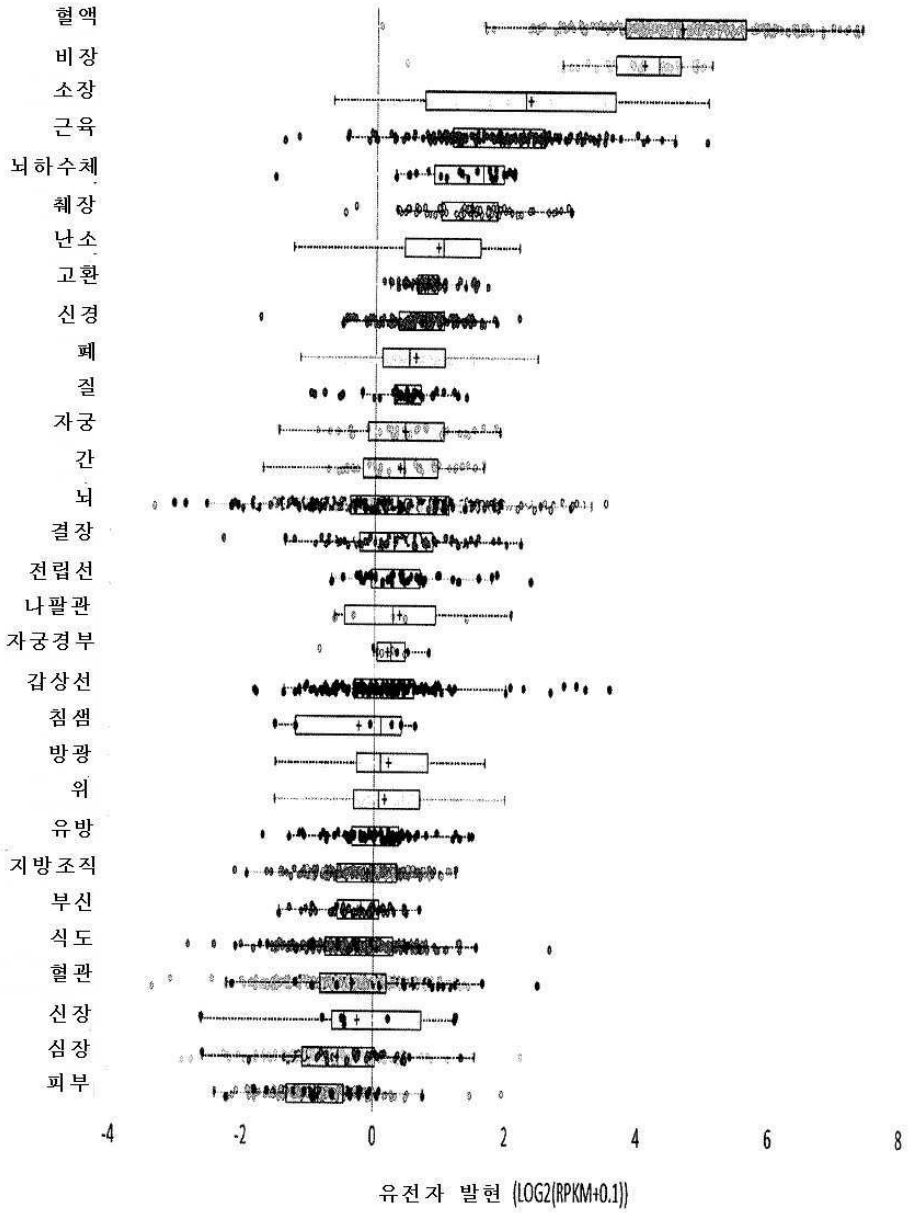
도면5b


PVRIG
1500
1000
500
0
PBMC CD4
PBMC 암 CD4
림프절 암 CD4
CD4 TIL 종양

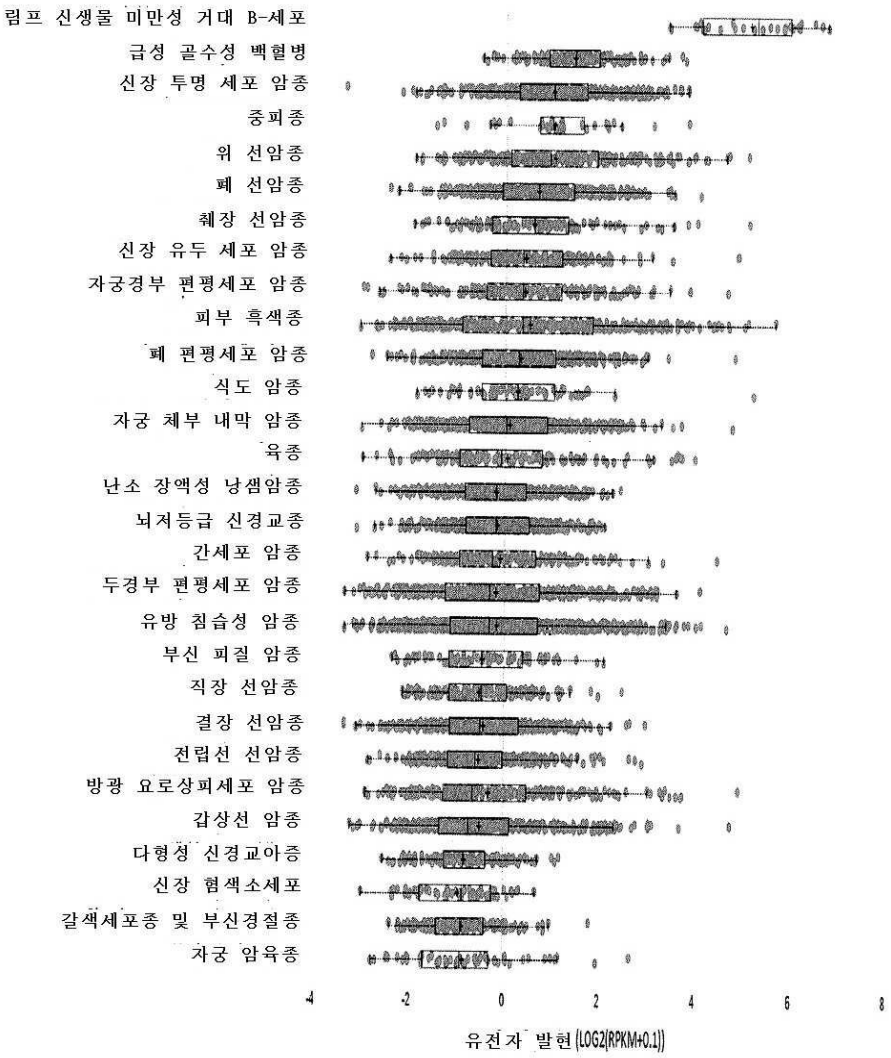
도면5c


PVRIG
15000
10000
5000
0
CD4 TIL
CD8 TIL
편도의 CD4
편도의 CD8

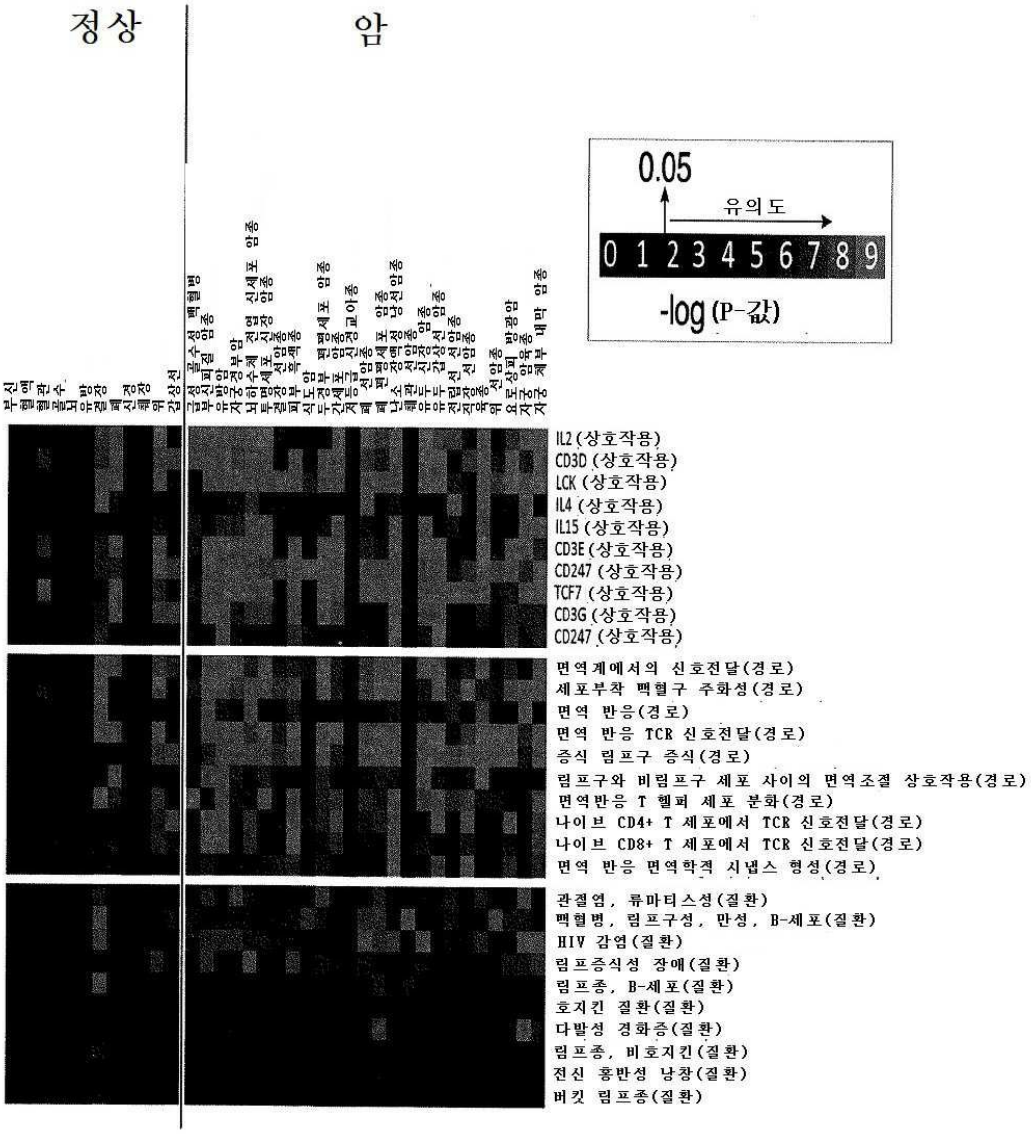
도면6


혈액
비장
소장
근육
뇌하수체
췌장
난소
고환
신경
폐
질
자궁
간
뇌
결장
전립선
나팔관
자궁경부
갑상선
침샘
방광
위
유방
지방조직
부신
식도
혈관
신장
심장
피부
-4
-2
0
2
4
6
8
유전자 발현 (LOG2(RPKM+0.1))

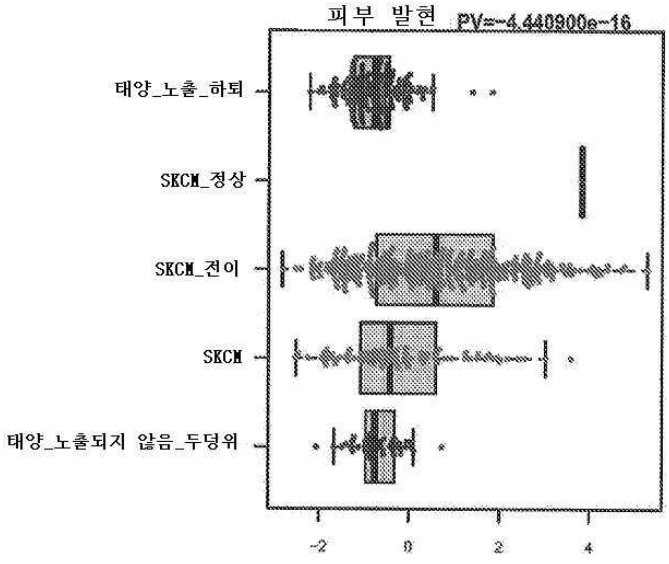
도면7


림프 신생물 미만성 거대 B-세포
급성 골수성 백혈병
신장 투명 세포 암종
중피종
위 선암종
폐 선암종
췌장 선암종
신장 유두 세포 암종
자궁경부 편평세포 암종
피부 흑색종
폐 편평세포 암종
식도 암종
자궁 체부 내막 암종
육종
난소 장액성 낭샘암종
뇌저등급 신경교종
간세포 암종
두경부 편평세포 암종
유방 침습성 암종
부신 피질 암종
직장 선암종
결장 선암종
전립선 선암종
방광 요로상피세포 암종
갑상선 암종
다형성 신경교아종
신장 혐색소세포
갈색세포종 및 부신경절종
자궁 암육종
-4
-2
0
2
4
6
8
유전자 발현(LOG2(RPKM+0.1))

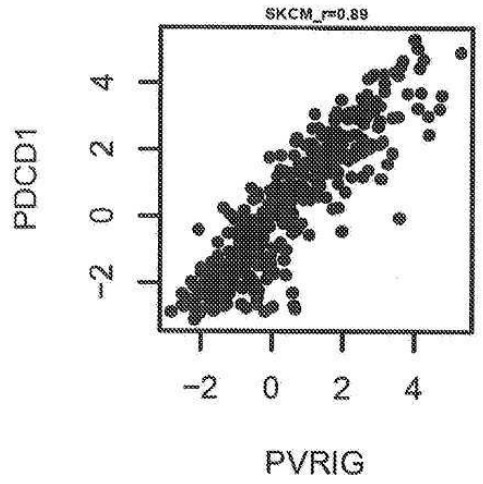
도면8


정상
암
0.05
유의도
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
-log (P-값)
IL2 (상호작용)
CD3D (상호작용)
LCK (상호작용)
IL4 (상호작용)
IL15 (상호작용)
CD3E (상호작용)
CD247 (상호작용)
TCF7 (상호작용)
CD3G (상호작용)
CD247 (상호작용)
면역계에서의 신호전달(경로)
세포부착 백혈구 주화성(경로)
면역 반응(경로)
면역 반응 TCR 신호전달(경로)
증식 림프구 증식(경로)
림프구와 비림프구 세포 사이의 면역조절 상호작용(경로)
면역반응 T 헬퍼 세포 분화(경로)
나이브 CD4+ T 세포에서 TCR 신호전달(경로)
나이브 CD8+ T 세포에서 TCR 신호전달(경로)
면역 반응 면역학적 시냅스 형성(경로)
관절염, 류마티스성(질환)
백혈병, 림프구성, 만성, B-세포(질환)
HIV 감염(질환)
림프증식성 장애(질환)
림프종, B-세포(질환)
호지킨 질환(질환)
다발성 경화증(질환)
림프종, 비호지킨(질환)
전신 홍반성 낭창(질환)
버킷 림프종(질환)

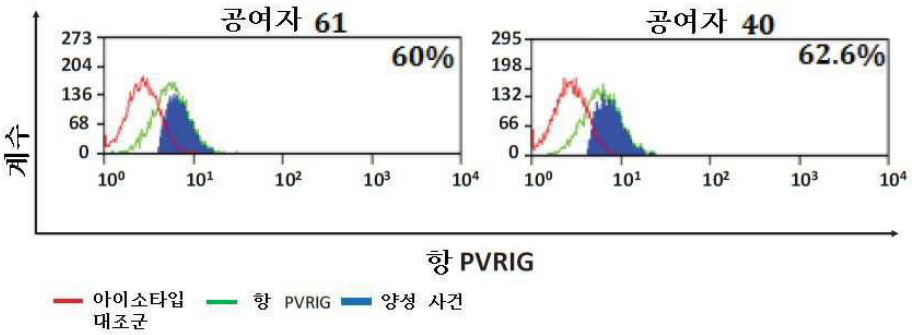
도면9


피부 발현 PV=-4.440900e-16
태양_노출_하퇴
SKCM_정상
SKCM_전이
SKCM
태양_노출되지 않음_두덩위
-2
0
2
4

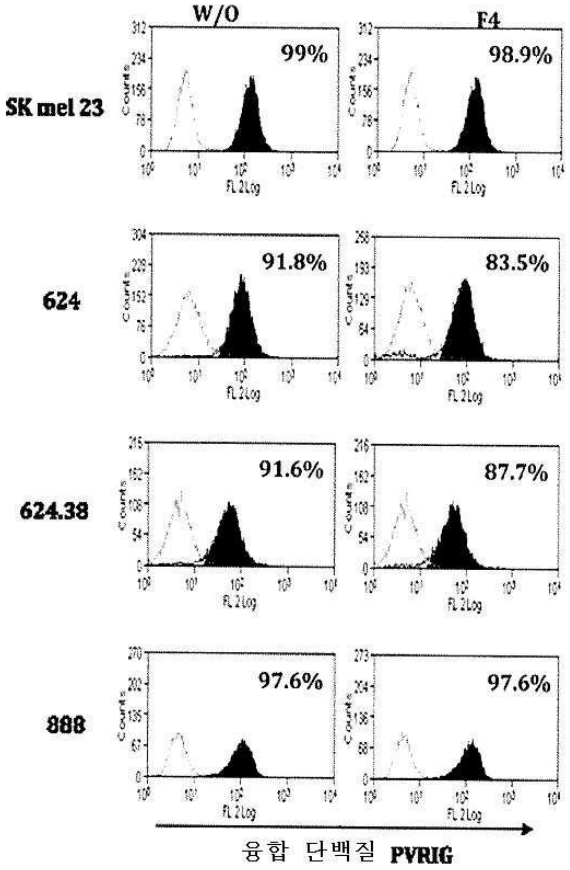
도면10


SKCM_r=0.89
PDCD1
PVRIG
-2
0
2
4

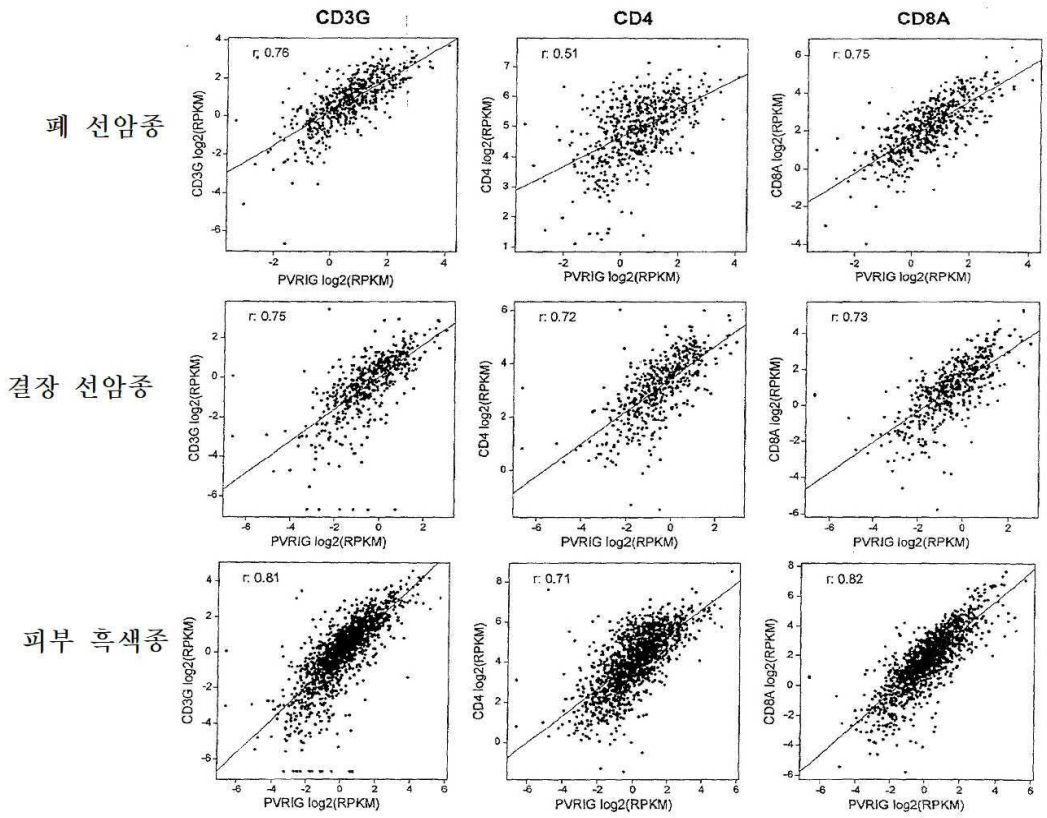
도면11


공여자 61
60%
공여자 40
62.6%
계수
항 PVRIG
아이소타입 대조군
항 PVRIG
양성 사건

도면12


W/O
F4
SK mel 23
99%
98.9%
624
91.8%
83.5%
624.38
91.6%
87.7%
888
97.6%
97.6%
융합 단백질 PVRIG

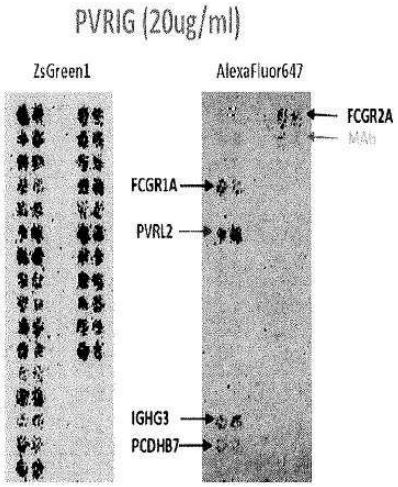
도면13

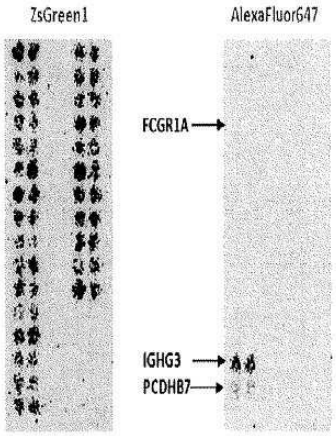

CD3G
CD4
CD8A
폐 선암종
결장 선암종
피부 흑색종
r: 0.76
r: 0.51
r: 0.75
r: 0.75
r: 0.72
r: 0.73
r: 0.81
r: 0.71
r: 0.82
CD3G log2(RPKM)
CD4 log2(RPKM)
CD8A log2(RPKM)
PVRIG log2(RPKM)

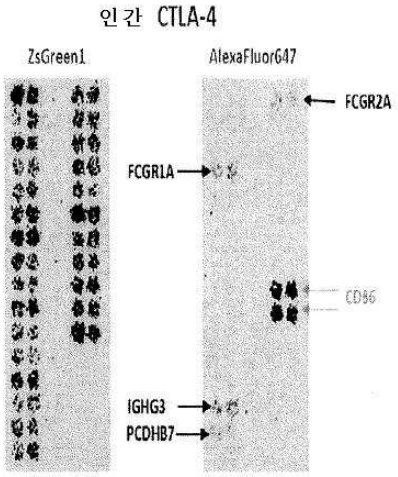
도면14

스팟팅 패턴

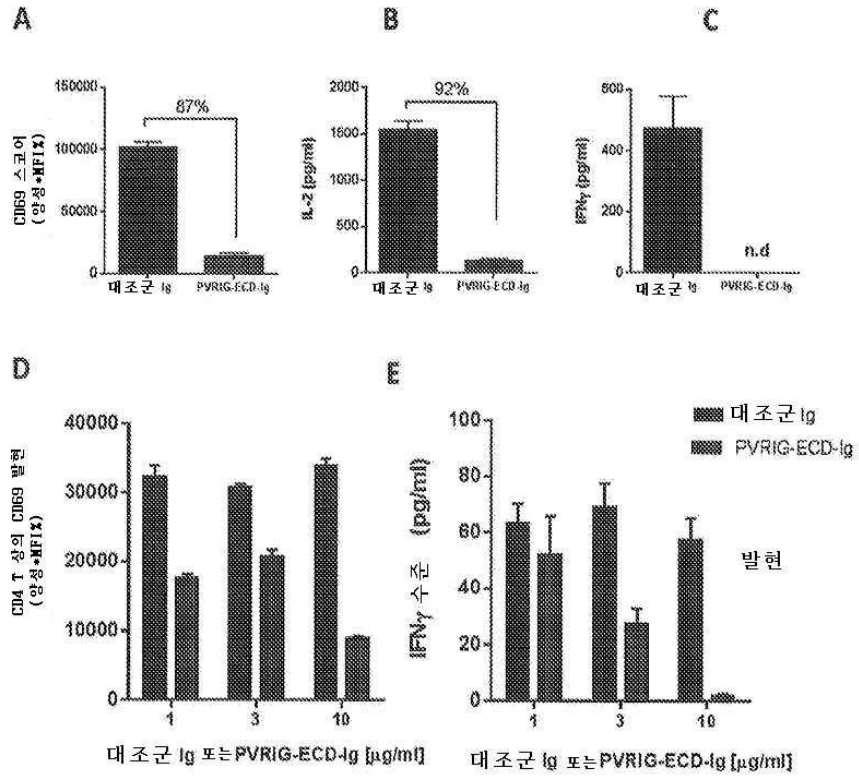
위치	유전자Id	위치	유전자Id
1	ARHGEF2	17	FCGR2A
2	FASLG	18	MAG
3	GPR65	19	KCNJ15
4	FCGR1A	20	C21orf63
5	GNB5	21	MRGPRD
6	PVRL2	22	BAIAP2
7	HBEGF	23	QSOX1
8	PIP5K1C	24	TNFRSF25
9	MRGPRD	25	CD86
10	SHANK2	26	CD86
11	APOM	27	EGFR
12	SLC34A1		
13	STX4		
14	IGHG3		
15	PCDHB7		
16	LY6G6C		



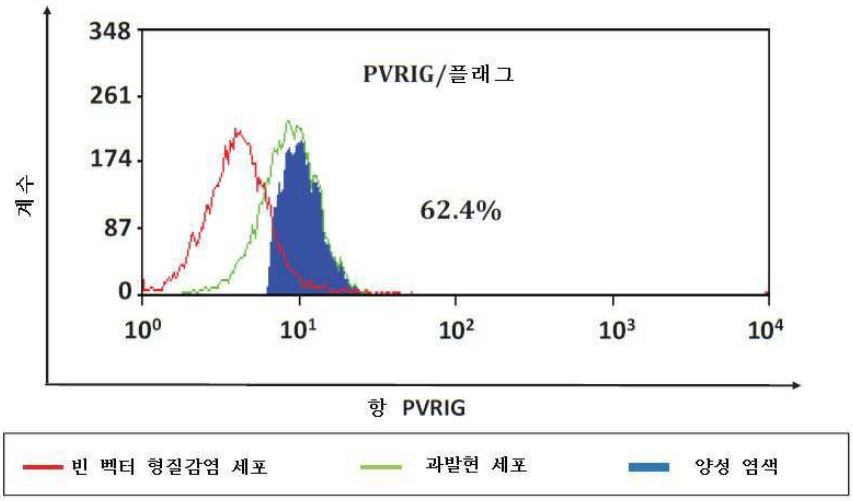




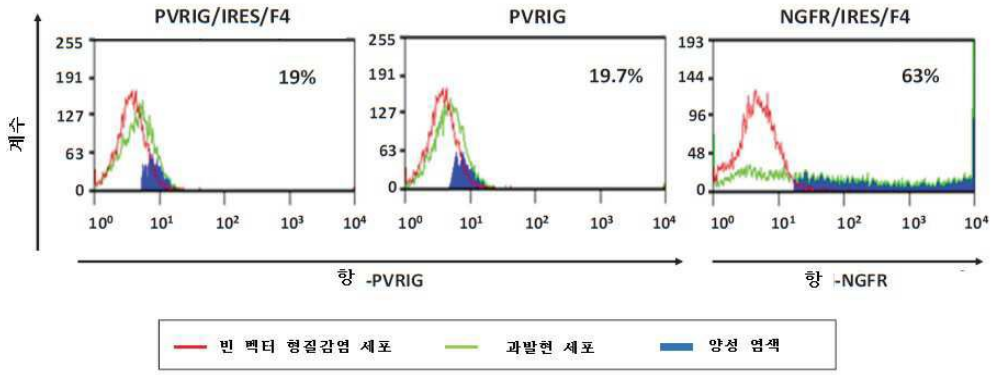
도면15


A
B
C
87%
92%
n.d
대조군 Ig
PVRIG-ECD-Ig
D
E
대조군 Ig
PVRIG-ECD-Ig
발현
대조군 Ig 또는PVRIG-ECD-Ig [μg/ml]
대조군 Ig 또는PVRIG-ECD-Ig [μg/ml]

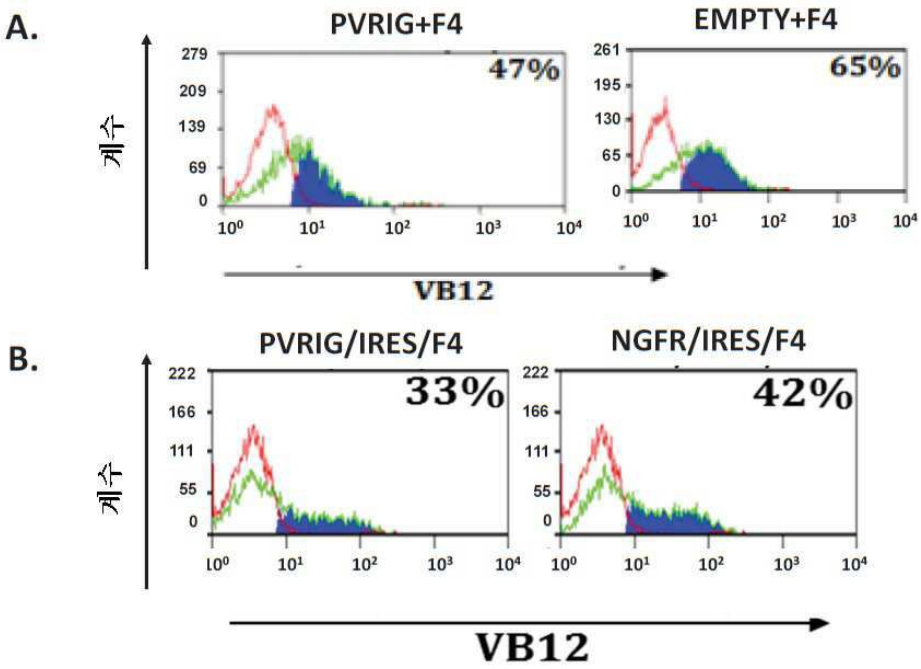
도면16


PVRIG/플래그
62.4%
계수
항 PVRIG
빈 벡터 형질감염 세포
과발현 세포
양성 염색

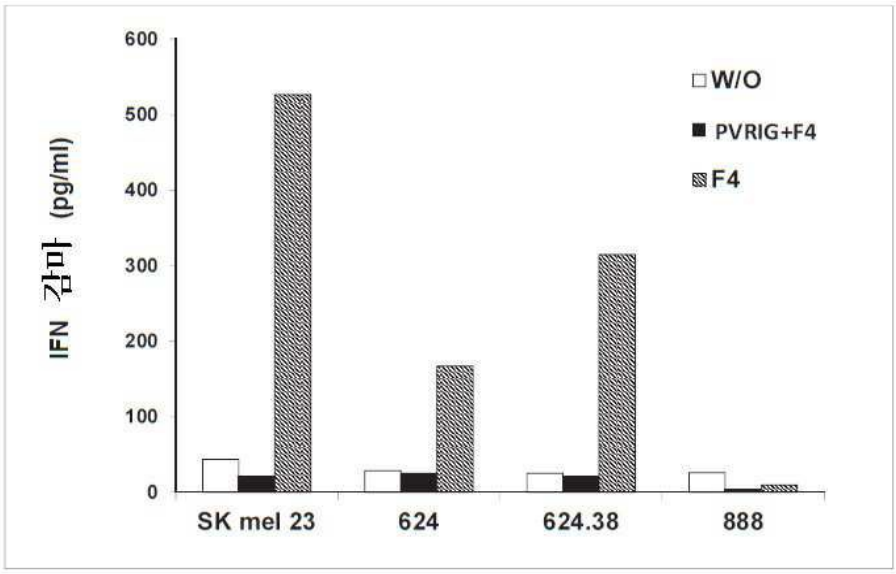
도면17


PVRIG/IRES/F4
PVRIG
NGFR/IRES/F4
19%
19.7%
63%
계수
항 -PVRIG
항 -NGFR
빈 벡터 형질감염 세포
과발현 세포
양성 염색

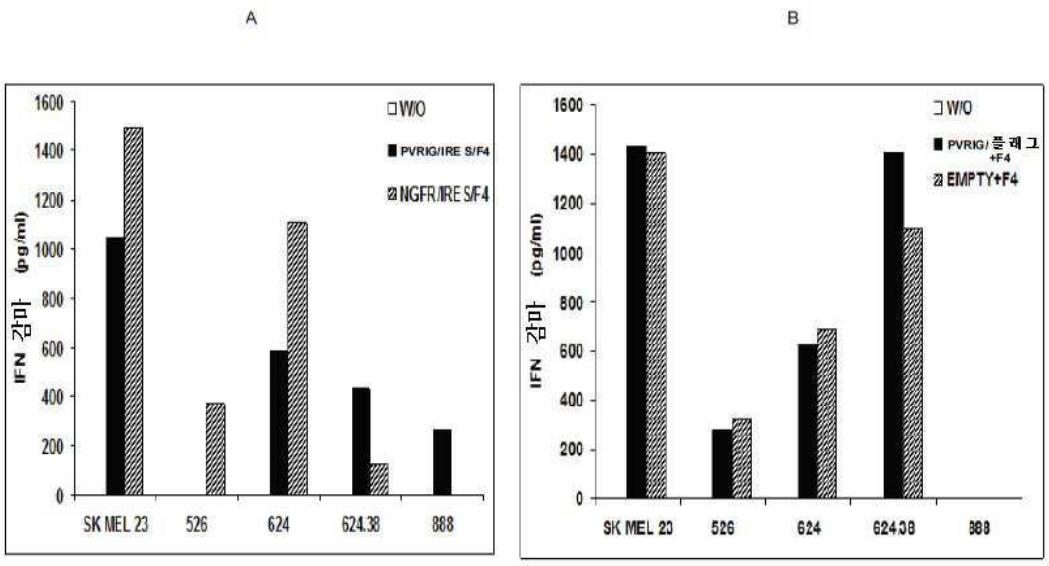
도면18


A.
PVRIG+F4
EMPTY+F4
47%
65%
계수
VB12
B.
PVRIG/IRES/F4
NGFR/IRES/F4
33%
42%
계수
VB12

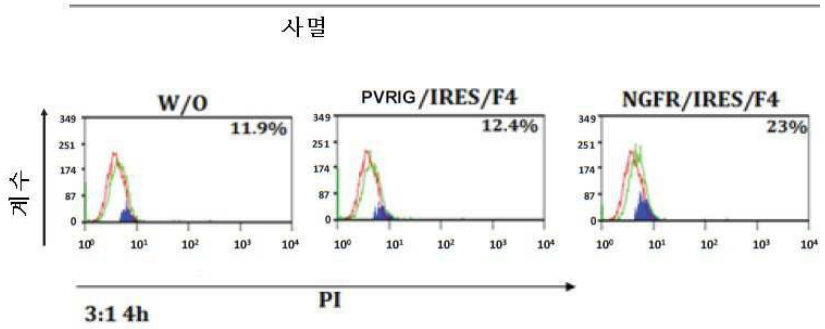
도면19



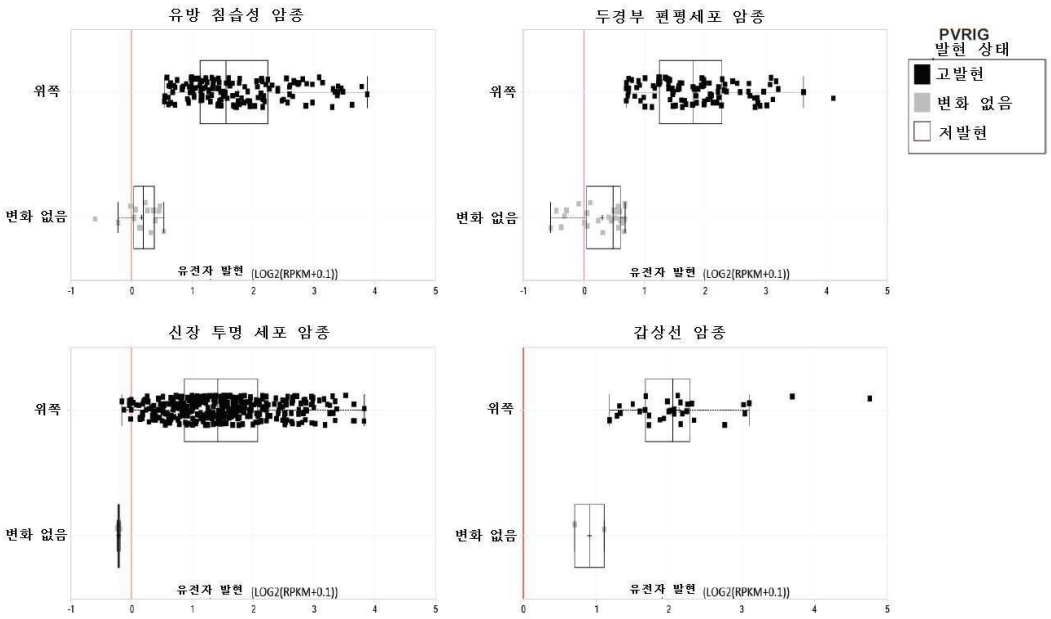
도면20



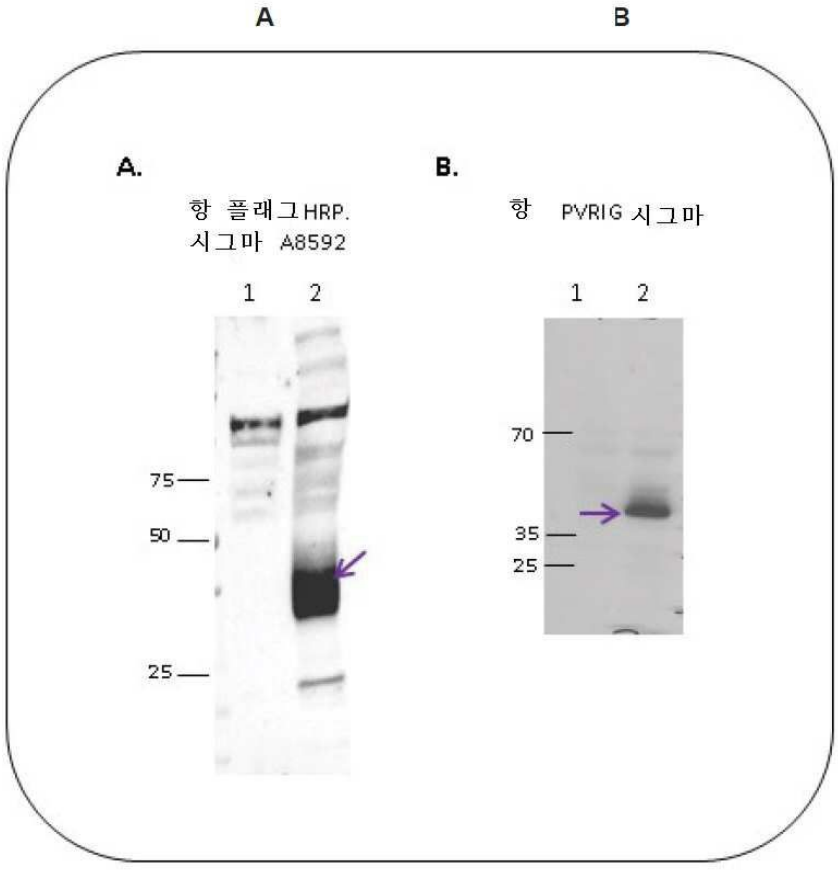
도면21



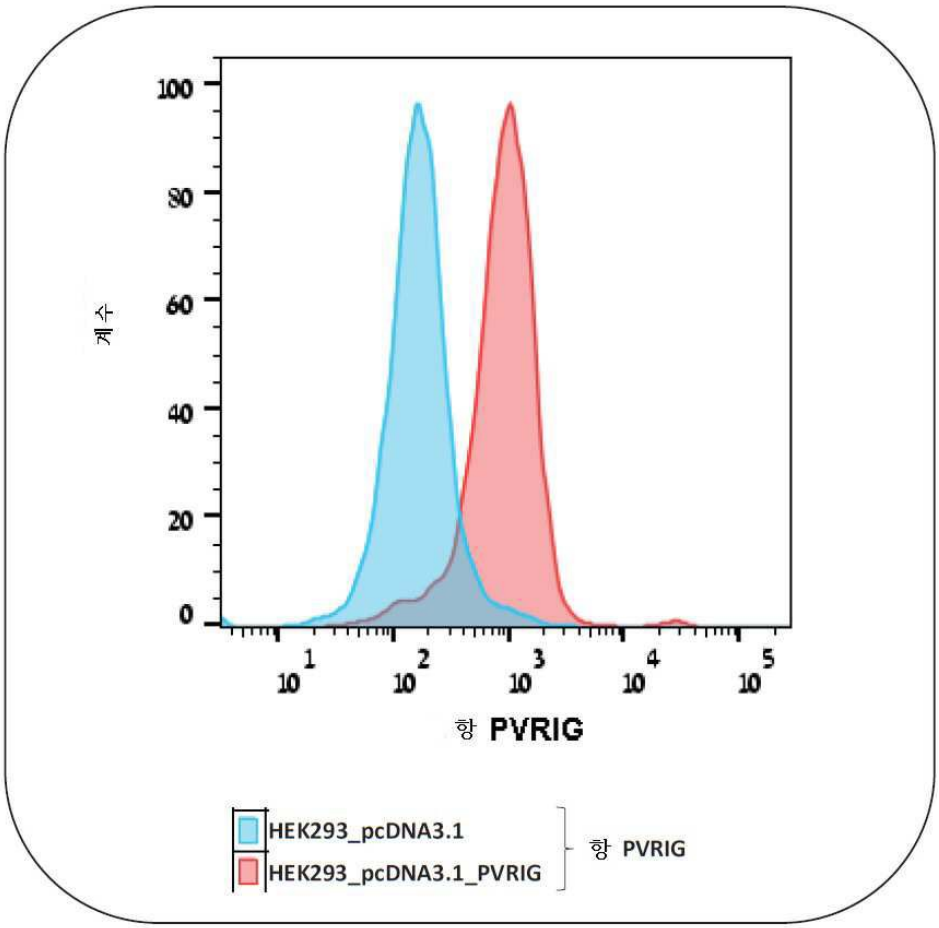
도면22


유방 침습성 암종
두경부 편평세포 암종
신장 투명 세포 암종
감상선 암종
위쪽
변화 없음
유전자 발현 (LOG2(RPKM+0.1))
PVRIG
발현 상태
고발현
변화 없음
저발현

도면23


A
B
A.
항 플래그HRP.
시그마 A8592
1
2
75
50
25
B.
항 PVRIG 시그마
1
2
70
35
25

도면24


100
80
60
40
20
0
계수
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
항 PVRIG
HEK293_pcDNA3.1
HEK293_pcDNA3.1_PVRIG
항 PVRIG

도면25

인간 PVRIG WT 전장

위치 21로부터 시작하는 인간 PVRIG 서열 - 대안의 메티오닌

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIR
QWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGV
SGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA (서열번호 8)

위치 1 메티오닌으로부터 시작하는 인간 PVRIG 서열

MRTEAQVPALQPPEPGLEGAMGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWG
GPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPG
LSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA (서열번호 9)

Fc 도메인에서 3개의 C에서의 S로의 돌연변이에 의한 대안의 신호 P
CGEN-PVRIGHH-2 : 대안의 SP (MGWSCIILFLVATATGVHS (서열번호 10)) + CGEN-PVRIG (PVRIG_인간 41-171) + 힌지의 C220S, C226S, C229S 에서 돌연변이된 인간 IgG1 Fc

MGWSCIILFLVATATGVHSTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQW
APARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHT
SPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 11)

도면26

인간 PVLR2 알파 아이소폼

>gi|5360210|ref|NP_002847.1| nectin-2 아이소폼 알파 전구체[호모 사피엔스]

MARAAALLPSRSPPTPLLWPLLLLLLLETGAQDVRVQVLPEVRGQLGGTVELPCHLLPPVPGLYISLVTW

QRPDAPANHQNVAAFHPKMGPSFPSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATLALHGLTVEDEGNYTC

EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNQAEAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARISWLSSLDWEAKETQVS

GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVTCKVEHESFEEPALIPVTLSVRYPPEVSISGYDDNWYLGRTDAT

LSCDVRSNPEPTGYDWSTTSGTFPTSAVAQGSQLVIHAVDSLFNTTFVCTVTNAVGMGRAEQVIFVRETP

RASPRDVGPLVWGAVGGTLLVLLLLAGGSLAFILLRVRRRRKSPGGAGGGASGDGGFYDPKAQVLGNGDP

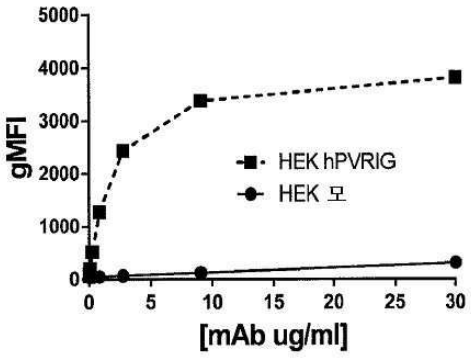
VFWTPVVPGPMEPDGKDEEEEEEEEKAEKGLMLPPPPALEDDMESQLDGSLISRRAVYV (서열번호 12)

인간 PVLR2 델타 아이소폼

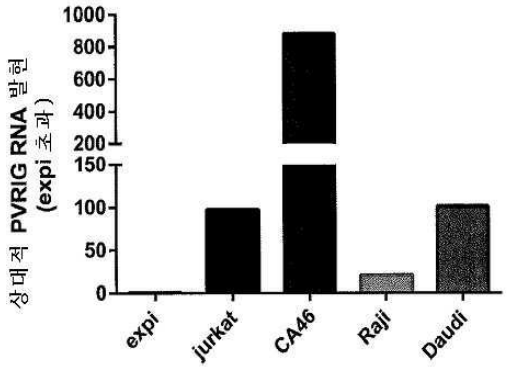
>gi|112789532|ref|NP_001036189.1| nectin-2 아이소폼 델타 전구체[호모 사피엔스]

MARAAALLPSRSPPTPLLWPLLLLLLLETGAQDVRVQVLPEVRGQLGGTVELPCHLLPPVPGLYISLVTW
QRPDAPANHQNVAAFHPKMGPSFPSPKPGSERLSFVSAKQSTGQDTEAELQDATLALHGLTVEDEGNYTC
EFATFPKGSVRGMTWLRVIAKPKNQAEAQKVTFSQDPTTVALCISKEGRPPARISWLSSLDWEAKETQVS
GTLAGTVTVTSRFTLVPSGRADGVTVTCKVEHESFEEPALIPVTLSVRYPPEVSISGYDDNWYLGRTDAT
LSCDVRSNPEPTGYDWSTTSGTFPTSAVAQGSQLVIHAVDSLFNTTFVCTVTNAVGMGRAEQVIFVRETP
NTAGAGATGGIIGGIIAAIIATAVAATGILICRQQRKEQTLQGAEEDEDLEGPPSYKPPTPKAKLEAQEM
PSQLFTLGASEHSPLKTPYFDAGASCTEQEMPRYHELPTLEERSGPLHPGATSLGSPIPVPPGPPAVEDV
SLDLEDEEGEEEEEYLDKINPIYDALSY (서열번호 13)

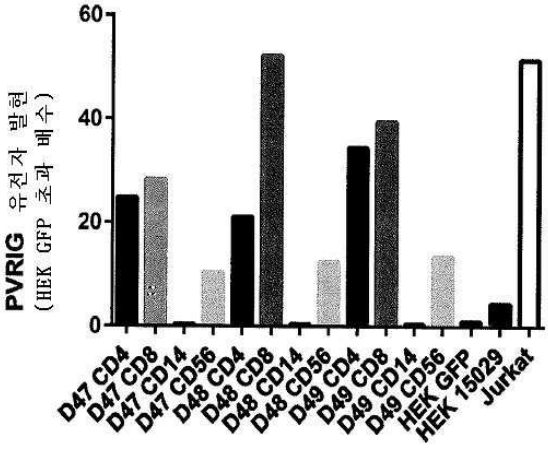
도면27



도면28

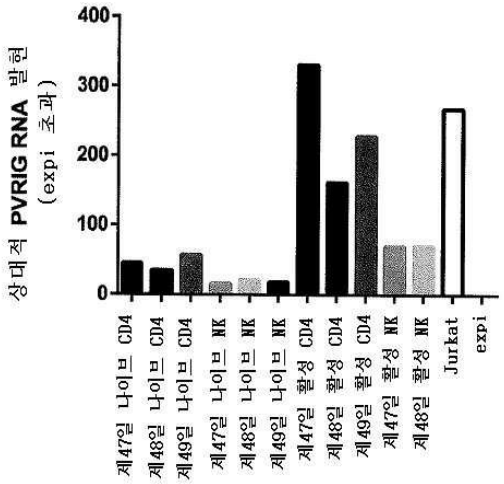


도면29

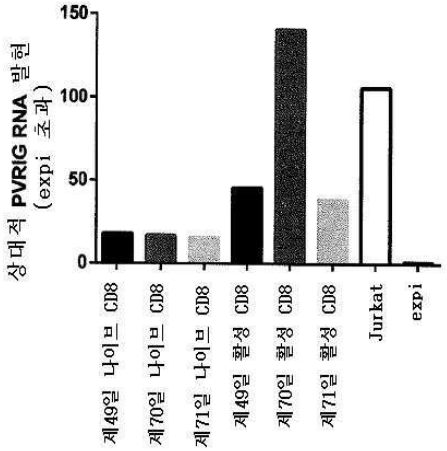


도면30

A


상대적 PVRIG RNA 발현
(expi 초과)
400
300
200
100
0
제47일 나이브 CD4
제48일 나이브 CD4
제49일 나이브 CD4
제47일 나이브 NK
제48일 나이브 NK
제49일 나이브 NK
제47일 활성 CD4
제48일 활성 CD4
제49일 활성 CD4
제47일 활성 NK
제48일 활성 NK
Jurkat
expi

B


상대적 PVRIG RNA 발현
(expi 초과)
150
100
50
0
제49일 나이브 CD8
제70일 나이브 CD8
제71일 나이브 CD8
제49일 활성 CD8
제70일 활성 CD8
제71일 활성 CD8
Jurkat
expi

도면31a

항체 (hIgG1)	EC_{50} (HEK OE, nM)	HEK OE/모 (5ug/ml, gMFIr)	Jurkat (5ug/ml, gMFIr)	CA46 (5ug/ml, gMFIr)
CPA.7.002	53.47	11.97	1.25	1.16
CPA.7.003	7.12	1.28	3.85	6.71
CPA.7.004	43.74	25.18	1.03	1.16
CPA.7.005	125.50	15.77	0.93	1.02
CPA.7.007	0.99	2.90	4.42	9.82
CPA.7.008	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.009	67.30	8.35	0.93	0.99
CPA.7.010	30.00	18.76	1.08	1.01
CPA.7.011	128.80	10.86	0.93	0.96
CPA.7.012	0.40	2.01	4.89	8.23
CPA.7.014	19.66	5.90	1.14	0.92
CPA.7.015	1.74	6.64	4.3	7.33
CPA.7.016	28.38	2.20	1.11	1.04
CPA.7.017	2.62	4.56	0.99	1.49
CPA.7.018	20.38	2.06	1.05	0.96
CPA.7.019	2.11	1.94	4.66	9.23
CPA.7.020	108.30	1.37	1.64	1.45
CPA.7.021	12.41	30.59	4.47	7.96
CPA.7.022	7.73	4.60	1.01	1.24
CPA.7.023	10.90	20.31	0.9	1.01
CPA.7.024	22.91	9.92	1.14	1.25
CPA.7.025	결합 없음	결합 없음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.026	8.169	1.16	1.00	0.99
CPA.7.027	결합 없음	결합 없음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.028	21.5	2.34	9.57	3.16
CPA.7.029	3.87	1.24	1.17	0.85
CPA.7.031	결합 없음	결합 없음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.032	49.62	4.50	1.81	1.64
CPA.7.033	221	1.8221999	1.94	1.17
CPA.7.034	55.69	4.12	1.25	1.01
CPA.7.035	결합 없음	결합 없음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.036	14.19	5.68	1.69	1.46
CPA.7.037	신뢰 가능하게 적합하지 않음	4.56	1.78	1.28

도면31b

항체 (hIgG1)	EC_{50} (HEK OE, nM)	HEK OE/모 (5ug/ml, gMFIr)	Jurkat (5ug/ml, gMFIr)	CA46 (5ug/ml, gMFIr)
CPA.7.038	2436	4.36	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.039	2.99	6.52	1.55	1.40
CPA.7.040	0.84	7.91	1.78	1.59
CPA.7.041	14.35	3.25	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.042	5.42	4.20	1.57	1.28
CPA.7.043	7.63	5.47	1.20	1.08
CPA.7.044	43.64	3.24	1.03	0.97
CPA.7.045	5.17	4.04	1.68	1.05
CPA.7.046	신뢰가능하게 적합하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.047	4.61	5.89	0.81	0.92
CPA.7.049	1.94	2.56	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.050	121.5	4.29	2.72	2.02

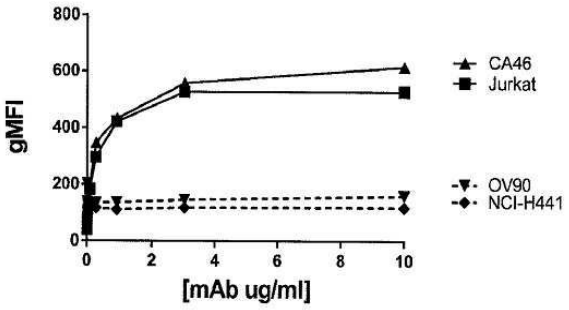
도면32a

항체 (hIgG1)	인간 CD56 int. NK (gMFIr, 5ug/ml)	인간 CD8+ T 세포 (gMFIr, 5ug/ml)	Expi 사이노 OE/par (gMFIr, 5ug/ml)	사이노 NK세포 (gMFIr, 5ug/ml)	사이노 CD3+ T 세포 (gMFIr, 5ug/ml)
CPA.7.002	3.21	1.01	1.16	2.24	1.01
CPA.7.003	16.21	1.41	1.36	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.004	1.30	0.98	1.1	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.005	2.35	1.07	1.21	1.12	0.99
CPA.7.007	5.31	1.32	1.11	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.008	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.009	1.34	0.98	1.08	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.010	2.09	1.06	1.41	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.011	1.19	1.02	1.06	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.012	1.62	1.18	1.98	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.014	1.57	0.98	1.06	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.015	2.82	1.14	1.11	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.016	2.39	1.05	1.43	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.017	1.73	0.86	1.30	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.018	1.62	1.04	1.06	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.019	4.23	1.36	1.23	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.020	3.12	1.07	3.10	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.021	3.74	1.23	1.08	1.91	1.01
CPA.7.022	1.27	0.87	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.023	1.11	0.99	1.08	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.024	1.20	1.02	5.67	0.30	1.06
CPA.7.025	시험하지 않음	시험하지 않음	1.41	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.026	1.72	0.92	1.31	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.027	시험하지 않음	시험하지 않음	1.45	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.028	21.42	1.40	1.34	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.029	1.24	0.90	1.29	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.031	시험하지 않음	시험하지 않음	1.47	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.032	10.43	0.93	1.46	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.033	2.46	0.93	1.39	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.034	1.05	0.89	1.33	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.035	시험하지 않음	시험하지 않음	1.24	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.036	4.17	0.87	1.24	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.037	1.64	1.01	1.40	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.038	18.08	1.03	7.88	3.35	1.01
CPA.7.039	1.43	0.92	7.53	0.31	1.01

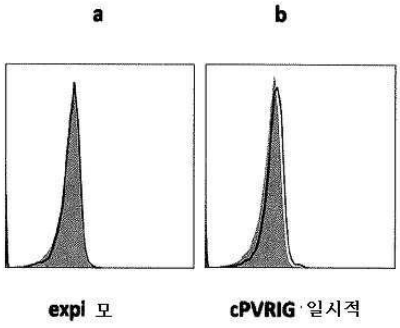
도면32b

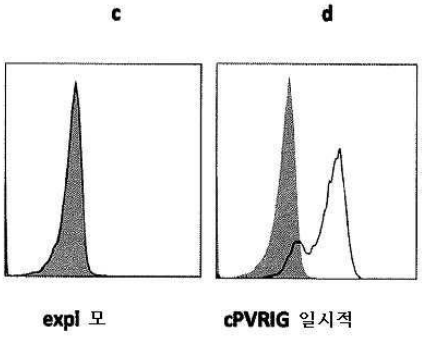
항체 (hIgG1)	인간 CD56 int. NK (gMFIr, 5ug/ml)	인간 CD8+ T 세포 (gMFIr, 5ug/ml)	Expi 사이노 OE/par (gMFIr, 5ug/ml)	사이노 NK세포 (gMFIr, 5ug/ml)	사이노 CD3+ T 세포 (gMFIr, 5ug/ml)
CPA.7.040	1.73	0.88	1.32	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.041	6.15	1.01	3.31	1.26	0.98
CPA.7.042	6.10	0.92	3.71	1.38	0.99
CPA.7.043	1.10	0.83	1.50	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.044	8.79	0.88	1.31	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.045	1.28	0.84	1.43	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.046	시험하지 않음	시험하지 않음	4.42	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.047	0.99	0.90	1.29	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.049	시험하지 않음	시험하지 않음	1.37	시험하지 않음	시험하지 않음
CPA.7.050	4.98	1.23	1.47	0.64	1.03

도면33

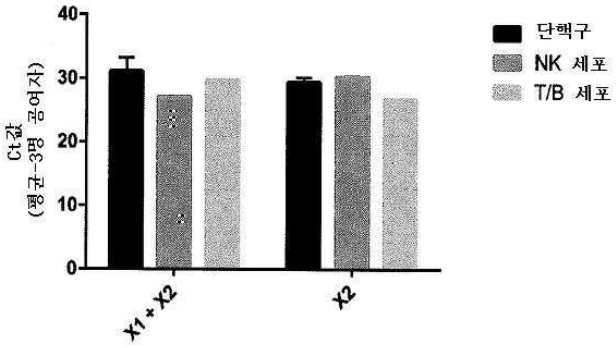


도면34



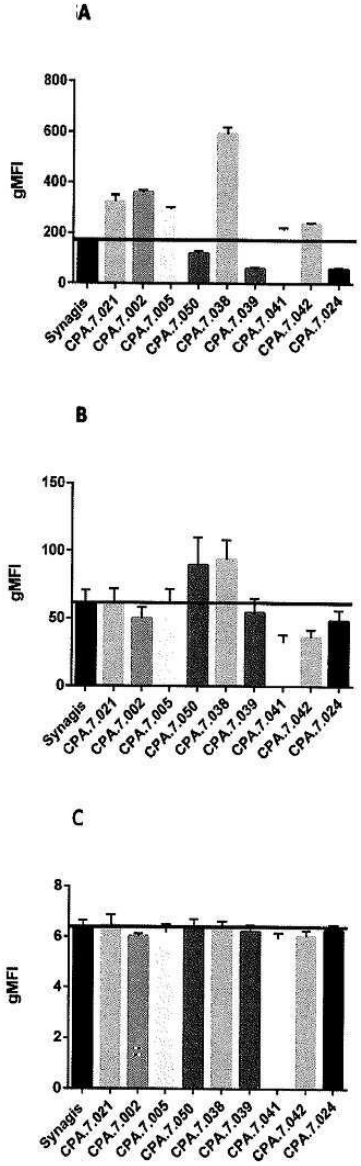


도면35



PVRIG 프라이머 세트 아이소폼 특이성

도면36


A
gMFI
800
600
400
200
0
Synagis
CPA.7.021
CPA.7.002
CPA.7.005
CPA.7.050
CPA.7.038
CPA.7.039
CPA.7.041
CPA.7.042
CPA.7.024
B
gMFI
150
100
50
0
C
gMFI
8
6
4
2
0

도면37a

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.001	GGTFSSYA	14	IIPIFGTA	15	AREEVSSPYGMDV	16	TGAVTSGHY	17	DTG	18	LLSYSGASWV	19
CPA.7.003	GFSLSHFS	20	FDPEEGGT	21	ATGIWYSSGWPVDY	22	QSLLDSSGYNY	23	LGS	24	MQALQTPIT	25
CPA.7.004	GYTLTELS	26	FDPEDGET	27	ATVSRVRGVINYYYYMDV	28	QSLLYRNGNNY	29	LGS	30	MQALQTPPT	31
CPA.7.006	GGTFGTYA	32	ITPISATI	33	ARGFEYSDGLLDD	34	QSLFYSDDGNTY	35	RLS	36	MQHMEFPLT	37
CPA.7.008	SGSISSTNW	38	IYHSGST	39	ARVGPAAIYY	40	SNNVGYEG	41	RNN	42	SAWDSSLNAVV	43
CPA.7.009	GYTLTELS	44	FDPEDGET	45	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	46	QSLLYRNGNNY	47	LGS	48	MQALQTPPT	49
CPA.7.010	GFTFSSYA	50	ISYDGSNK	51	ASSPIGYSYGYWGGMDV	52	SGIDVRTNK	53	FQSDSDK	54	LIWHTSGWV	55
CPA.7.011	GYTLTELS	56	FDPEDGET	57	ATGPAAAGVGYYYYMDV	58	QSLLYRNGYNY	59	LGS	60	MQALQTPPT	61
CPA.7.012	GFTFSSYA	62	ISYDGSNK	63	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	64	QDIRDY	65	DAS	66	QQFENLPIT	67
CPA.7.013	GYTLTELS	68	FDPEDGET	69	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	70	QSLLYRNGNNY	71	LGS	72	MQALQTPPT	73
CPA.7.014	GYTLTELS	74	FDPEDGET	75	ATGVTTYYYYGMDV	76	QSLLYSNGNNF	77	LGS	78	MQALQTPPT	79
CPA.7.015	GFTFSSYG	80	IRYDGSNK	81	ARDLFDFWWDGMDV	82	QSVSSMY	83	GAS	84	QQYVSSPMYT	85
CPA.7.017	GGTFNNYG	86	IIPLFGTT	87	ARDRMAADGMAVFDY	88	SSNIGRHF	89	KND	90	SSWDAALNGVV	91
CPA.7.018	GYTLTELS	92	FDPEDGET	93	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	94	QTLLYINENNY	95	LGS	96	MQGLQTPPT	97

도면37b

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.019	GGSISNSNYY	98	IYYSGST	99	ARGAWELSLGDWFDP	100	SSNIGAGYD	101	GNN	102	QSYDSSLSVYVV	103
CPA.7.021	GFTFGTSS	104	ISFDGTEI	105	AKGSGNIYFYSGMDV	106	QSISGW	107	ETS	108	QQYYSYPLT	109
CPA.7.022	GYTLTELS	110	FDPEDGET	111	ATGVPAAIGVYYYYYMDV	112	QSLLYSNGYNY	113	LGS	114	MQALQSPVT	115
CPA.7.023	GYTLTELS	116	FDPEDGET	117	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	118	QSLLYINGYNY	119	LGS	120	MQALQTPPT	121
CPA.7.024	GGTFSSYA	122	IIPIFGTA	123	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	124	QSLLHSNGYNY	125	LGS	126	MQGLQTPRT	127
CPA.7.033	GGTFSSSA	128	IIPIYGIT	129	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	130	QDIDDD	131	EAS	132	LQHDNLPLT	133
CPA.7.034	GYTLTELS	134	FDPEDGET	135	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	136	QSLLYINGYHY	137	LGS	138	MQALQTPPT	139
CPA.7.036	GGTFSSSA	140	IIPIYGIT	141	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	142	QSLLDSDDGNTY	143	TLS	144	MQRLQFPLT	145
CPA.7.040	GYTLTELS	146	FDPEDGET	147	ATGVPAAIGVYYYYYMDV	148	QSLLYRNGYNY	149	WGS	150	MQAVQNPPT	151
CPA.7.046	GGTFSSSA	152	IIPIYGIT	153	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	154	QTMNNY	155	DAS	156	QQYGDWLPIT	157
CPA.7.047	GYTLTELS	158	FDPEDGET	159	ATAFPEATISYYYYMDV	160	QSLLYRNGYNY	161	WGS	162	MQAVQNPPT	163
CPA.7.049	GGTFSSSA	164	IIPIYGIT	165	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	166	RSLLDSDDGNTH	167	SLS	168	MQRKEFPLT	169
CPA.7.050	GGTFSSYA	170	IIPIFGTA	171	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	172	QSLLHSDGYNY	173	LGS	174	MQALHTPGVT	175

도면38a

CPA.7.001

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSS	176
vhCDR1	GGTFSSYA	177
vhCDR2	IIPIFGTA	178
vhCDR3	AREEVSSPYGMDV	179
전장 HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCAREEVSSPYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	180
가변 경쇄(vl) 도메인	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWFQQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPE DEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLG	181
vlCDR1	TGAVTSGHY	182
vlCDR2	DTG	183
vlCDR3	LLSYSGASWV	184
전장 경쇄	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGTSTGAVTSGHYPYWFQQKPGQAPKTLIYDTGNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPE DEADYYCLLSYSGASWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	185

도면38b

CPA.7.003

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGFSLSHFSMHWVRQVPGKGLEWLGGFDPEEGGTIPAQKFQGRLTMTEDTST ETAYMELSSLRSEDTAVYYCATGIWYSSGWPVDYWGPGTLVTVSS	186
vhCDR1	GFSLSHFS	187
vhCDR2	FDPEEGGT	188
vhCDR3	ATGIWYSSGWPVDY	189
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	190
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLDSSGYNYVDWYLQKPGQSPQLLISLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPITFGQGTRLEIKR	191
vlCDR1	QSLLDSSGYNY	192
vlCDR2	LGS	193
vlCDR3	MQALQTPIT	194
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGGPASISCRSSQSLLDSSGYNYVDWYLQKPGQSPQLLISLGSDRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	195

도면38c

CPA.7.004

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATVSRVRGVINYYYYMDV WGKGTTVTVSS	196
vhCDR1	GYTLTELS	197
vhCDR2	FDPEDGET	198
vhCDR3	ATVSRVRGVINYYYYMDV	199
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATVSRVRGVINYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	200
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	201
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	202
vlCDR2	LGS	203
vlCDR3	MQALQTPPT	204
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	205

도면38d

CPA.7.006

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTT TVHMDLTSLRSEDTAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGTLVTVSS	206
vhCDR1	GGTFGTYA	207
vhCDR2	ITPISATI	208
vhCDR3	ARGFEYSDGLLDD	209
전장 HC	QVQLVQSGAEVRRPGSSVRVSCKPSGGTFGTYAFTWVRQAPGQGLEWMGGITPISATINRAQNLQDRLTITADESTT TVHMDLTSLRSEDTAVYYCARGFEYSDGLLDDWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	210
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGTKVEIKR	211
vlCDR1	QSLFYSDDGNTY	212
vlCDR2	RLS	213
vlCDR3	MQHMEFPLT	214
전장 경쇄	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISCRSSQSLFYSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYRLSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQHMEFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215

도면38e

CPA.7.008

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCVVSSGSISSTNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTSYNSSLKSRVTISEDKSKNQIS LRLSSVTAADTAVYYCARVGPAAIYYWGQGTLVTVSS	216
vhCDR1	SGSISSTNW	217
vhCDR2	IYHSGST	218
vhCDR3	ARVGPAAIYY	219
전장 HC	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCVVSSGSISSTNWWTWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTSYNSSLKSRVTISEDKSKNQIS LRLSSVTAADTAVYYCARVGPAAIYYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	220
가변 경쇄(vl) 도메인	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGYEGAAWLQQHQGHAPKLLLYRNNNRPSGISKRFSASRSGNTASLTITG LQPEDEADYYCSAWDSSLNAVVFGGGTQLTVLG	221
vlCDR1	SNNVGYEG	222
vlCDR2	RNN	223
vlCDR3	SAWDSSLNAVV	224
전장 경쇄	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGYEGAAWLQQHQGHAPKLLLYRNNNRPSGISKRFSASRSGNTASLTITG LQPEDEADYYCSAWDSSLNAVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	225

도면38f

CPA.7.009

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	226
vhCDR1	GYTLTELS	227
vhCDR2	FDPEDGET	228
vhCDR3	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	229
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAKPGIAVAGQNYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	230
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	231
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	232
vlCDR2	LGS	233
vlCDR3	MQALQTPPT	234
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	235

도면38g

CPA.7.010

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGTTVTVSS	236
vhCDR1	GFTFSSYA	237
vhCDR2	ISYDGSNK	238
vhCDR3	ASSPIGYSYGYWGGMDV	239
전장 HC	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSPIGYSYGYWGGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	240
가변 경쇄(vl) 도메인	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANA GILIISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLG	241
vlCDR1	SGIDVRTNK	242
vlCDR2	FQSDSDK	243
vlCDR3	LIWHTSGWV	244
전장 경쇄	QAVLTQPASLSASPGASASLTCTLRSGIDVRTNKIFWYQVKPGSPPQHLLTFQSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANA GILIISGLQSEDEADYYCLIWHTSGWVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	245

도면38h

CPA.7.011

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGPAAAGVGYYYYMDV WGKGTTVTVSS	246
vhCDR1	GYTLTELS	247
vhCDR2	FDPEDGET	248
vhCDR3	ATGPAAAGVGYYYYMDV	249
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGPAAAGVGYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	250
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	251
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	252
vlCDR2	LGS	253
vlCDR3	MQALQTPPT	254
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	255

도면38i

CPA7.012

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGMDVWGQGTTVTVSS	256
vhCDR1	GFTFSSYA	257
vhCDR2	ISYDGSNK	258
vhCDR3	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	259
전장 HC	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVMVYCSSTSCYFYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	260
가변 경쇄 (vl) 도메인	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCQASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQ PEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKR	261
vlCDR1	QDIRDY	262
vlCDR2	DAS	263
vlCDR3	QQFENLPIT	264
전장 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCQASQDIRDYLNWYQKKPGKAPKLLIYDASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISGLQ PEDVATYYCQQFENLPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	265

도면38j

CPA.7.013

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGGYSSGFNYYYYYMDV WGKGTTVTVSS	266
vhCDR1	GYTLTELS	267
vhCDR2	FDPEDGET	268
vhCDR3	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	269
전장 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGGYSSGFNYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	270
가변 경쇄 (vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKR	271
vlCDR1	QSLLYRNGNNY	272
vlCDR2	LGS	273
vlCDR3	MQALQTPPT	274
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	275

도면38k

CPA.7.014

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTTYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	276
vhCDR1	GYTLTELS	277
vhCDR2	FDPEDGET	278
vhCDR3	ATGVTTYYYYGMDV	279
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVTTYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	280
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGNNFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	281
vlCDR1	QSLLYSNGNNF	282
vlCDR2	LGS	283
vlCDR3	MQALQTPPT	284
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGNNFLDWYLQKPGQSPRLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGIYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	285

도면38l

CPA.7.015

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFDFWWDGMDVWGQGTTVTVSS	286
vhCDR1	GFTFSSYG	287
vhCDR2	IRYDGSNK	288
vhCDR3	ARDLFDFWWDGMDV	289
전장 HC	QITLKESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLFDFWWDGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	290
가변 경쇄(vl) 도메인	EIVLTQSPGTLSLSPGEKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFSGSGSGTDFNLTISRLEP EDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGTKLEIKR	291
vlCDR1	QSVSSMY	292
vlCDR2	GAS	293
vlCDR3	QQYVSSPMYT	294
전장 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGEKATLSCRVSQSVSSMYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFSGSGSGTDFNLTISRLEP EDFAVYYCQQYVSSPMYTFGLGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	295

도면38m

CPA.7.017

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNNYGISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIAADEPTS TAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGTLVTVSS	296
vhCDR1	GGTFNNYG	297
vhCDR2	IIPLFGTT	298
vhCDR3	ARDRMAADGMAVFDY	299
전장 HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNNYGISWVRQAPGKGLEWMGQIIPLFGTTKYAQKFQGRVTIAADEPTS TAYMELGSLRSEDTAIYYCARDRMAADGMAVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	300
가변 경쇄(vl) 도메인	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYKNDERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAVSGLRS EDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLG	301
vlCDR1	SSNIGRHF	302
vlCDR2	KND	303
vlCDR3	SSWDAALNGVV	304
전장 경쇄	QSVLTQPPSVSGTPGQKVIISCSGSSSNIGRHFVFWYQQLPGTAPKLLIYKNDERPSGVPDRFSGSKSGTSASLAVSGLRS EDEADYYCSSWDAALNGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	305

도면38n

CPA.7.018

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVPMVRGARRYYYYMDVWGKGTTVTVSS	306
vhCDR1	GYTLTELS	307
vhCDR2	FDPEDGET	308
vhCDR3	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	309
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVPMVRGARRYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	310
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSSQTLLYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSTRASGVPDRFSGGGSGTDFTLTI SRVEAEDVGLYYCMQGLQTPPTFGQGTRLEIKR	311
vlCDR1	QTLLYINENNY	312
vlCDR2	LGS	313
vlCDR3	MQGLQTPPT	314
전장 경쇄	DVVMTQSPLFLAVTPGEPASISCRSSQTLLYINENNYLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSTRASGVPDRFSGGGSGTDFTLTI SRVEAEDVGLYYCMQGLQTPPTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	315

도면38o

CPA.7.019

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRVTISEDTSKNQIS LKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSS	316
vhCDR1	GGSISNSNYY	317
vhCDR2	IYYSGST	318
vhCDR3	ARGAWELSLGDWFDP	319
전장 HC	QVQLQESGPGLVKSSETLSLTCSVSGGSISNSNYYWGWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNPSLESRVTISEDTSKNQIS LKLSSVTAADTAVYYCARGAWELSLGDWFDPWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	320
가변 경쇄(vl) 도메인	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLG	321
vlCDR1	SSNIGAGYD	322
vlCDR2	GNN	323
vlCDR3	QSYDSSLSVYVV	324
전장 경쇄	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	325

도면38p

CPA.7.021

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKGLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRDNSKST VFLQMNSLRPDDTALYYCAKGSGNIYFYSGMDVWGQGTTVTVSS	326
vhCDR1	GFTFGTSS	327
vhCDR2	ISFDGTEI	328
vhCDR3	AKGSGNIYFYSGMDV	329
전장 HC	EVQLVESGGGVVKPGGSLRLSCAASGFTFGTSSMNWVRQAPGKGLEWVAVISFDGTEIHYADSVKGRFTISRDNSKST VFLQMNSLRPDDTALYYCAKGSGNIYFYSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	330
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAGQSISGWLAWFQQKPGKAPNLLIYETSTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQP DDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIKR	331
vlCDR1	QSISGW	332
vlCDR2	ETS	333
vlCDR3	QQYYSYPLT	334
전장 경쇄	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAGQSISGWLAWFQQKPGKAPNLLIYETSTLESGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQP DDFATYYCQQYYSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	335

도면38q

CAP.7.022

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	336
vhCDR1	GYTLTELS	337
vhCDR2	FDPEDGET	338
vhCDR3	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	339
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	340
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGGTKVEIKR	341
vlCDR1	QSLLYSNGYNY	342
vlCDR2	LGS	343
vlCDR3	MQALQSPVT	344
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLISLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQSPVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	345

도면38r

CPA.7.023

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYYMDVWGQGTTVTVSS	346
vhCDR1	GYTLTELS	347
vhCDR2	FDPEDGET	348
vhCDR3	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	349
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATDSRDGPAARGGYYYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	350
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKR	351
vlCDR1	QSLLYINGYNY	352
vlCDR2	LGS	353
vlCDR3	MQALQTPPT	354
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLLYINGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	355

도면38s

CPA.7.024

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYYNPDAFDIWGQGTMVTVSS	356
vhCDR1	GGTFSSYA	357
vhCDR2	IIPIFGTA	358
vhCDR3	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	359
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARDAYYYDSSGYYNPDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	360
가변 경쇄 (vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGTKLEIKR	361
vlCDR1	QSLLHSNGYNY	362
vlCDR2	LGS	363
vlCDR3	MQGLQTPRT	364
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSSRASGVPDRFSGSVSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQGLQTPRTFGRGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	365

도면38t

CPA.7.033

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	366
vhCDR1	GGTFSSSA	367
vhCDR2	IIPIYGIT	368
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	369
전장 HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	370
가변 경쇄 (vl) 도메인	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKASQDIDDDVSWYQQKPGGAPIFLIQEASTLVPGIPPRFSGSGFGTDFTLTIKNMES EDAAYYFCLQHDNLPLTFGGGTKVDIKR	371
vlCDR1	QDIDDD	372
vlCDR2	EAS	373
vlCDR3	LQHDNLPLT	374
전장 경쇄	ETTLTQSPAFMSATPGDEVNISCKASQDIDDDVSWYQQKPGGAPIFLIQEASTLVPGIPPRFSGSGFGTDFTLTIKNMES EDAAYYFCLQHDNLPLTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	375

도면38u

CPA.7.034

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSS	376
vhCDR1	GYTLTELS	377
vhCDR2	FDPEDGET	378
vhCDR3	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	379
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEDPGPVAGPYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	380
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFLGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEIS KVEAEDVGIYFCMQALQTPPTFGGGTKVEIKR	381
vlCDR1	QSLLYINGYHY	382
vlCDR2	LGS	383
vlCDR3	MQALQTPPT	384
전장 경쇄	DVVMTQSPLVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYINGYHYLDWYVQRPGQSPQLLIFLGSTRASGVPDRFSGSGSGTDFTLEIS KVEAEDVGIYFCMQALQTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	385

도면38v

CPA.7.036

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	386
vhCDR1	GGTFSSSA	387
vhCDR2	IIPIYGIT	388
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	389
전장 HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	390
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGGTKVEIKR	391
vlCDR1	QSLLDSDDGNTY	392
vlCDR2	TLS	393
vlCDR3	MQRLQFPLT	394
전장 경쇄	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRPSQSLLDSDDGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIHTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQRLQFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	395

도면38w

CPA.7.040

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSS	396
vhCDR1	GYTLTELS	397
vhCDR2	FDPEDGET	398
vhCDR3	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	399
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATGVPAAIGVYYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	400
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKR	401
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	402
vlCDR2	WGS	403
vlCDR3	MQAVQNPPT	404
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	405

도면38x

CPA.7.046

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	406
vhCDR1	GGTFSSSA	407
vhCDR2	IIPIYGIT	408
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	409
전장 HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	410
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKASQTMNNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATDTPPRFSGSGSGTEFTLTISSV QSEDFALYYCQQYGDWLPITFGQGTRLEIKR	411
vlCDR1	QTMNNY	412
vlCDR2	DAS	413
vlCDR3	QQYGDWLPIT	414
전장 경쇄	DVVMTQSPAFLSVTPGERVTLSCKASQTMNNYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATDTPPRFSGSGSGTEFTLTISSV QSEDFALYYCQQYGDWLPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	415

도면38y

CPA.7.047

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAFPEATISYYYYMDVWGKGTTVTVSS	416
vhCDR1	GYTLTELS	417
vhCDR2	FDPEDGET	418
vhCDR3	ATAFPEATISYYYYMDV	419
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATAFPEATISYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	420
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVEIKR	421
vlCDR1	QSLLYRNGYNY	422
vlCDR2	WGS	423
vlCDR3	MQAVQNPPT	424
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYWGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCMQAVQNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	425

도면38z

CPA.7.049

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	426
vhCDR1	GGTFSSSA	427
vhCDR2	IIPIYGIT	428
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	429
전장 HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	430
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTL EISRVEAEDVGIYYCMQRKEFPLTFGGGTKVEIKR	431
vlCDR1	RSLLDSDDGNTH	432
vlCDR2	SLS	433
vlCDR3	MQRKEFPLT	434
전장 경쇄	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCRSSRSLLDSDDGNTHLDWYLQKPGQSPQLLIQSLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTL EISRVEAEDVGIYYCMQRKEFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	435

도면38aa

CPA.7.050

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSS	436
vhCDR1	GGTFSSYA	437
vhCDR2	IIPIFGTA	438
vhCDR3	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	439
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARGPWYYDSSGYSSYAYYMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	440
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKR	441
vlCDR1	QSLLHSDGYNY	442
vlCDR2	LGS	443
vlCDR3	MQALHTPGVT	444
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALHTPGVTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	445

도면39a

CPA.7.028

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGGSISSSSYYWAWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNVSLESRVTISQDTSKNQFS LKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDPWGQGTLVTVSS	446
vhCDR1	GGSISSSSYY	447
vhCDR2	IYYSGST	448
vhCDR3	ARGAWELRLGDWFDP	449
전장 HC	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGGSISSSSYYWAWIRQPPGKGLEWIGGIYYSGSTYYNVSLESRVTISQDTSKNQFS LKLTSVTAADTAVYYCARGAWELRLGDWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	450
가변 경쇄(vl) 도메인	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAA	451
vlCDR1	SSNIGAGYD	452
vlCDR2	GYS	453
vlCDR3	QSYDSSLSVYVV	454
전장 경쇄	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	455

도면39b

CPA.7.030

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTISRDNAQ NSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMVTVSS	456
vhCDR1	RFTFEDYA	457
vhCDR2	ISWKSGGI	458
vhCDR3	VKDPTLVATDRAFNI	459
전장 HC	QVQLQESGGGVVQPGGSLRLSCAASRFTFEDYAMHWVRQPPGKGLEWVSGISWKSGGINYADSVKGRFTISRDNAQ NSLYLQMNSLRAEDTALYYCVKDPTLVATDRAFNIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	460
가변 경쇄(vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRAAPS	461
vlCDR1	QSLLHSNGYNY	462
vlCDR2	LGS	463
vlCDR3	MQYLQTPDT	464
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQYLQTPDTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	465

도면39c

CPA.7.041

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	466
vhCDR1	GGTFSSSA	467
vhCDR2	IIPIYGIT	468
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	469
전장 HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	470
가변 경쇄(vl) 도메인	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIDSSLHWYQQKPGQSPKLLINYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIDSLEPE DAATYFCHQSSSLPLTFGGGTKVEIRRTVAAPS	471
vlCDR1	QNIDSS	472
vlCDR2	YAS	473
vlCDR3	HQSSSLPLT	474
전장 경쇄	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLIYGYSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDSSLSVYVVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	475

도면39d

CPA.7.016

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTA YMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	476
vhCDR1	GGTFSSSA	477
vhCDR2	IIPIYGIT	478
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	479
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTSTA YMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	480
가변 경쇄(vl) 도메인	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTRLEIKRTVAAPS	481
vlCDR1	QSVSSY	482
vlCDR2	DAS	483
vlCDR3	QQYDDWPQT	484
전장 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYDDWPQTFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	485

도면39e

CPA.7.020

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDES TSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	486
vhCDR1	GGTFSSSA	487
vhCDR2	IIPIYGIT	488
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	489
전장 HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDES TSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	490
가변 경쇄(vl) 도메인	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYYCQQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPS	491
vlCDR1	QNVYGE	492
vlCDR2	DTF	493
vlCDR3	QQRRDWPIT	494
전장 경쇄	EIVMTQSPATLSLSTGERATLFCRTSQNVYGEVAWYQQKPGQAPRLLIYDTFERAAGIPAKFSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYYCQQRRDWPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	495

도면39f

CPA.7.038

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	496
vhCDR1	GGTFSSSA	497
vhCDR2	IIPIYGIT	498
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	499
전장 HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	500
가변 경쇄 (vl) 도메인	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTGVSSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCHQYDNLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS	501
vlCDR1	RDISDS	502
vlCDR2	DAS	503
vlCDR3	HQYDNLPLT	504
전장 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASRDISDSLSWYQQKPGKAPKLLIFDASNLKTGVSSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYCHQYDNLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	505

도면39g

CPA.7.044

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSS	506
vhCDR1	GGTFSSSA	507
vhCDR2	IIPIYGIT	508
vhCDR3	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	509
전장 HC	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGFEWMGGIIPIYGITDYAQKFQGRVTITTDESTST AYMELSSLTSEDTAVYYCARDDTARRVRGVPYYYYYAMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	510
가변 경쇄 (vl) 도메인	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCHQHTNWPLTFGGGTKLEIKRTVAAPS	511
vlCDR1	ESVTTF	512
vlCDR2	DAS	513
vlCDR3	HQHTNWPLT	514
전장 경쇄	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVTTFLAWYQQKPGQAPRLLITDASNRATGIPGRFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCHQHTNWPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	515

도면39h

CPA.7.045

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQGTTVTVSS	516
vhCDR1	GYTLTELS	517
vhCDR2	FDPEDGET	518
vhCDR3	ATEVGYCSGGSCYISYYYGMDV	519
전장 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTS TDTAYMELSSLRSEDTAVYYCATEVGYCSGGSCYISYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	520
가변 경쇄 (vl) 도메인	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPS	521
vlCDR1	QSLLYRNGHNF	522
vlCDR2	LGS	523
vlCDR3	MQALQTPPT	524
전장 경쇄	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGHNFLDWYVQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCMQALQTPPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	525

도면40a

CDR

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.001	GGTFSSYA	526	IIPIFGTA	527	AREEVSSPYGMDV	528	TGAVTSGHY	529	DTG	530	LLSYSGASWV	531
CPA.7.002	GGTFSSSA	532	IIPIYGIT	533	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	534	QGIGNY	535	SAS	536	QQLKDYPIT	537
CPA.7.003	GFSLSHFS	538	FDPEEGGT	539	ATGIWYSSGWPVDY	540	QSLLDSSGYNY	541	LGS	542	MQALQTPIT	543
CPA.7.004	GYTLTELS	544	FDPEDGET	545	ATVSRVRGVINYYYYMDV	546	QSLLYRNGNNY	547	LGS	548	MQALQTPPT	549
CPA.7.005	GGTFSSSA	550	IIPIYGIT	551	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	552	QSVDSS	553	DAS	554	QQYKDWPFT	555
CPA.7.006	GGTFGTYA	556	ITPISATI	557	ARGFEYSDGLLDD	558	QSLFYSDDGNTY	559	RLS	560	MQHMEFPLT	561
CPA.7.007	GGSISSSSYY	562	IYYSGST	563	ARGAWELRLGDWFDP	564	SSNIGAGYD	565	GNN	566	QSYDSSLSIYVV	567
CPA.7.008	SGSISSTNW	568	IYHSGST	569	ARVGPAAIYY	570	SNNVGYEG	571	RNN	572	SAWDSSLNAVV	573
CPA.7.009	GYTLTELS	574	FDPEDGET	575	ATAKPGIAVAGQNYYYYYMDV	576	QSLLYRNGNNY	577	LGS	578	MQALQTPPT	579
CPA.7.010	GFTFSSYA	580	ISYDGSNK	581	ASSPIGYSYGYWGGMDV	582	SGIDVRTNK	583	FQSDSDK	584	LIWHTSGWV	585
CPA.7.011	GYTLTELS	586	FDPEDGET	587	ATGPAAAGVGYYYYMDV	588	QSLLYRNGYNY	589	LGS	590	MQALQTPPT	591
CPA.7.012	GFTFSSYA	592	ISYDGSNK	593	ARDVMVYCSSTSCYFYGMDV	594	QDIRDY	595	DAS	596	QQFENLPIT	597
CPA.7.013	GYTLTELS	598	FDPEDGET	599	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	600	QSLLYRNGNNY	601	LGS	602	MQALQTPPT	603

도면40b

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.014	GYTLTELS	604	FDPEDGET	605	ATGVTTYYYYGMDV	606	QSLLYSNGNNF	607	LGS	608	MQALQTPPT	609
CPA.7.015	GFTFSSYG	610	IRYDGSNK	611	ARDLFDFWWDGMDV	612	QSVSSMY	613	GAS	614	QQYVSSPMYT	615
CPA.7.016	GGTFSSSA	616	IIPIYGIT	617	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	618	QSVSSY	619	DAS	620	QQYDDWPQT	621
CPA.7.017	GGTFNNYG	622	IIPLFGTT	623	ARDRMAADGMAVFDY	624	SSNIGRHF	625	KND	626	SSWDAALNGVV	627
CPA.7.018	GYTLTELS	628	FDPEDGET	629	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	630	QTLLYINENNY	631	LGS	632	MQGLQTPPT	633
CPA.7.019	GGSISNSNYY	634	IYYSGST	635	ARGAWELSLGDWFDP	636	SSNIGAGYD	637	GNN	638	QSYDSSLSVYVV	639
CPA.7.020	GGTFSSSA	640	IIPIYGIT	641	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	642	QNVYGE	643	DTF	644	QQRRDWPIT	645
CPA.7.021	GFTFGTSS	646	ISFDGTEI	647	AKGSGNIYFYSGMDV	648	QSISGW	649	ETS	650	QQYYSYPLT	651
CPA.7.022	GYTLTELS	652	FDPEDGET	653	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	654	QSLLYSNGYNY	655	LGS	656	MQALQSPVT	657
CPA.7.023	GYTLTELS	658	FDPEDGET	659	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	660	QSLLYINGYNY	661	LGS	662	MQALQTPPT	663
CPA.7.024	GGTFSSYA	664	IIPIFGTA	665	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	666	QSLLHSNGYNY	667	LGS	668	MQGLQTPRT	669
CPA.7.025	GFSLTSGGMS	670	IDWNDDK	671	ARIRGMTWGFDS	672	QSVSSSY	673	GAS	674	QQYGTTPFA	675
CPA.7.026	GYTFTAYY	676	INPNSGGT	677	ARDGAFYYGSENYYNAGWFDP	678	QSLLSGNGYNY	679	LGS	680	MQALKSPLT	681
CPA.7.027	GYTFTNYY	682	INPSGGIT	683	ARAGLGYNWNYAPSGMDV	684	SSDVGGYNY	685	EVS	686	SSYAGSNNLV	687
CPA.7.028	GGSISSSSYY	688	IYYSGST	689	ARGAWELRLGDWFDP	690	SSNIGAGYD	691	GYS	692	QSYDSSLSVYVV	693

도면40c

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.029	GFTFDDYA	694	ISWNSGSI	695	AKDVNRILVAGMVDY	696	QSLLHSNGYNY	697	LGS	698	MQGLQTPIT	699
CPA.7.030	RFTFEDYA	700	ISWKSGGI	701	VKDPTLVATDRAFNI	702	QSLLHSNGYNY	703	LGS	704	MQYLQTPDT	705
CPA.7.031	GGTFSSSA	706	IIPIYGIT	707	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	708	QSLLDSDDGNIH	709	TLS	710	MQRKEFPLT	711
CPA.7.032	GFTFSSYG	712	ISYDGSNK	713	AKEDRLRFLEWLFYGMDV	714	HDIYTY	715	DAS	716	QQYDNHPPEVT	717
CPA.7.033	GGTFSSSA	718	IIPIYGIT	719	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	720	QDIDDD	721	EAS	722	LQHDNLPLT	723
CPA.7.034	GYTLTELS	724	FDPEDGET	725	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	726	QSLLYINGYHY	727	LGS	728	MQALQTPPT	729
CPA.7.035	GYMFTNYP	730	INAGTGNT	731	AREGMFYYGLESYYKGGWFDP	732	QSLLHRNGYNY	733	LAS	734	MQALQTPLT	735
CPA.7.036	GGTFSSSA	736	IIPIYGIT	737	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	738	QSLLDSDDGNTY	739	TLS	740	MQRLQFPLT	741
CPA.7.037	TYTFTTYY	742	IYPSGGNT	743	VRDQNYYYSAMDV	744	QDIRNY	745	DAS	746	QQFENLPIT	747
CPA.7.038	GGTFSSSA	748	IIPIYGIT	749	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	750	RDISDS	751	DAS	752	HQYDNLPLT	753
CPA.7.039	GFNFRGYA	754	ISGSGGTT	755	AQSYAQIGYGGHIDH	756	SGIDVATYM	757	YKSDSDK	758	LIWHGSHYV	759
CPA.7.040	GYTLTELS	760	FDPEDGET	761	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	762	QSLLYRNGYNY	763	WGS	764	MQAVQNPPT	765
CPA.7.041	GGTFSSSA	766	IIPIYGIT	767	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	768	QNIDSS	769	YAS	770	HQSSSLPLT	771
CPA.7.042	GGTFSSSA	772	IIPIYGIT	773	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	774	QSVYNNY	775	DAS	776	QQYNSWPPYT	777
CPA.7.043	GGTFSSYA	778	IIPIFGTA	779	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	780	QSLLYSNGYNY	781	LGS	782	MQARQTPYT	783

도면40d

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.044	GGTFSSSA	784	IIPIYGIT	785	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	786	ESVTTF	787	DAS	788	HQHTNWPLT	789
CPA.7.045	GYTLTELS	790	FDPEDGET	791	ATEVGYCSGGSCYISYYYGMDV	792	QSLLYRNGHNF	793	LGS	794	MQALQTPPT	795
CPA.7.046	GGTFSSSA	796	IIPIYGIT	797	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	798	QTMNNY	799	DAS	800	QQYGDWLPIT	801
CPA.7.047	GYTLTELS	802	FDPEDGET	803	ATAFPEATISYYYYMDV	804	QSLLYRNGYNY	805	WGS	806	MQAVQNPPT	807
CPA.7.049	GGTFSSSA	808	IIPIYGIT	809	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	810	RSLLDSDDGNTH	811	SLS	812	MQRKEFPLT	813
CPA.7.050	GGTFSSYA	814	IIPIFGTA	815	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	816	QSLLHSDGYNY	817	LGS	818	MQALHTPGVT	819

도면41a

CHA.7.502

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	DVQLVESGGDLVQPGGSRKLSCTASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGS STIYYADTVKGRFTISRDNPENTLFLQMTSLRSEDTAMYYCTRLDYYTNSYSMDHWG QGTSVTVSS	820
vhCDR1	GFTFSNFG	821
vhCDR2	ISSGSSTI	822
vhCDR3	TRLDYYTNSYSMDH	823
가변 경쇄(vl) 도메인	QIVLTQSPALMSASPGEKVTLTCSASSSLPYIYWYQQKPGSSPKPWIYLTSNLASGVP ARFSGSRSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIK	824
vlCDR1	SSLPY	825
vlCDR2	LTS	826
vlCDR3	QQWSSNPFT	827

도면41b

CHA.7.503

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGYINP SNGYTECNQKFRDKATLSADKSSSTAYMQLNSLTSADSAVYYCALMISAWLPYWG QGTLVTVSA	828
vhCDR1	GYTFTSNW	829
vhCDR2	INPSNGYT	830
vhCDR3	ALMISAWLPY	831
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVLTQSPASLAISLGQRATISCRASQSVSASSYSYVHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLE SGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCLHTWEIPYTFGGGTKLEIK	832
vlCDR1	QSVSASSYSY	833
vlCDR2	YAS	834
vlCDR3	LHTWEIPYT	835

도면41c

CHA.7.506

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQSGAELTRPGASVNLSCKASGYTFTSYWMQWVKQRPGQGLEWIGAIYPG DGDTRFNQKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCATYYRYDDYWGQGT TLTVSS	836
vhCDR1	GYTFTSYW	837
vhCDR2	IYPGDGDT	838
vhCDR3	ATYYRYDDY	839
가변 경쇄(vl) 도메인	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASG VPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPYTFGGGTKLEIK	840
vlCDR1	SSVSY	841
vlCDR2	DTS	842
vlCDR3	QQWSSNPYT	843

도면41d

CHA.7.508

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLQQSGPDLVKPGASMKISCKASGYTFIDYNIHWVKQSQGKSLDWIGYIYPYNG GTGYNQKFKNKATLTVDSSSSTAYMEVRSLTFEDSAVYFCAREADYYGNRGQFDYW GQGTLVTVSA	844
vhCDR1	GYTFIDYN	845
vhCDR2	IYPYNGGT	846
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	847
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIFSNLAWYQQKQGKSPQLLVYGEANLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGNYYCQHFWGTPYTFGGGTTLEIK	848
vlCDR1	ENIFSN	849
vlCDR2	GEA	850
vlCDR3	QHFWGTPYT	851

도면41e

CHA.7.510

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLNTSGTGVGWIRQPSGKGLEWLTHIWWN DNKFYNTFLKSRLTISKETSNNQVFLKIASVDTADAATYYCARMAYGNLWFVNWGQ GTLVAVST	852
vhCDR1	GFSLNTSGTG	853
vhCDR2	IWWNDNK	854
vhCDR3	ARMAYGNLWFVN	855
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVLTQSPASLAVSLGQRASISCRASRSVTISGYSYMYWYQQKPGQPPRLLFYLASNL ASGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAAIYYCQHSRELPYTFGGGTKLEIK	856
vlCDR1	RSVTISGYSY	857
vlCDR2	LAS	858
vlCDR3	QHSRELPYT	859

도면41f

CHA.7.512

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QIQLVQSGPELKKPRETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINTET GEPTYADDFKGRFAFSLEASASSAYLQINILKDEDTATYFCARSRGGYYEDYYALDYW GQGTSVTVSS	860
vhCDR1	GYTFTDYS	861
vhCDR2	INTETGEP	862
vhCDR3	ARSRGGYYEDYYALDY	863
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMTQSPASLSASVGESVTITCRASGNIHYYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKNLAD GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHFWISPPTFGGGTKLEIK	864
vlCDR1	GNIHYY	865
vlCDR2	NAK	866
vlCDR3	QHFWISPPT	867

도면41g

CHA.7.514

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIDWVKQRPEQGLDWIGRIDPANG NTKYDPKFQGKATIITDTSSNTAYLQLSNLTSEDTAVYYCARYGSYPYFDYWGRGTTL AVSS	868
vhCDR1	GFNIKDTY	869
vhCDR2	IDPANGNT	870
vhCDR3	ARYGSYPYFDY	871
가변 경쇄(vl) 도메인	SIVMTQTPKFLLISAGDRVTITCKASQSVRNDVAWYQQKPGQSPKLLMYYASNRYT GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK	872
vlCDR1	QSVRND	873
vlCDR2	YAS	874
vlCDR3	QQDYSSPPT	875

도면41h

CHA.7.516

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQSGPELVRPGVSVKISCKVSGYTFTDYVMHWVKQSHAKSLEWIGIISPYSG NTNYNQNFKGKATMTVDKSSSTAYMALARLTSEDSAIYYCAREGDLPMFAYWGQG TLVTVSA	876
vhCDR1	GYTFTDYV	877
vhCDR2	ISPYSGNT	878
vhCDR3	AREGDLPMFAY	879
가변 경쇄(vl) 도메인	QIVLTQSPTIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYIYWYQQNPGSSPRLLIYDTSILASGVPF RFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQWTSYPLTFGSGTKLELK	880
vlCDR1	SSVSY	881
vlCDR2	DTS	882
vlCDR3	QQWTSYPLT	883

도면41i

CHA.7.518

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVKQSHGKSLEWIGYIYPYIGGS GYNQKFKSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAREDKTARNAMDYWGQG TPVTVSS	884
vhCDR1	GYTFTDYN	885
vhCDR2	IYPYIGGS	886
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	887
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMTQSPASLSVSVGETVTIICRVSENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYEATNLAEG VPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK	888
vlCDR1	ENIYSN	889
vlCDR2	EAT	890
vlCDR3	QHFWGTPYT	891

도면41j

CHA.7.520_1

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYISYSG STSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCARHYRYPPYAMDYWGQG TSVTVSS	892
vhCDR1	GYSITSDYA	893
vhCDR2	ISYSGST	894
vhCDR3	ARHYRYPPYAMDY	895
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVY FASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK	896
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	897
vlCDR2	FAS	898
vlCDR3	QQHYSTPFT	899

도면41k

CHA.7.520_2

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTSFGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGT TVYDAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQTNDTAIYYCARKRGNFYVMDYWGQGT SVTVSS	900
vhCDR1	GFSLTSFG	901
vhCDR2	IWSGGTT	902
vhCDR3	ARKRGNFYVMDY	903
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSCKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLVY FASTRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFCQQHYSTPFTFGSGTKLEIK	904
vlCDR1	QSLLNSSNQKNY	905
vlCDR2	FAS	906
vlCDR3	QQHYSTPFT	907

도면41l

CHA.7.522

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQPGSELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWVHWVRQRHGQGLEWIGNVYPG SGSTNYDEKFKSKGTLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCTRGVLRFPLDYWGQG TTLTVSS	908
vhCDR1	GYTFTSYW	909
vhCDR2	VYPGSGST	910
vhCDR3	TRGVLRFPLDY	911
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPHLLIYRMS NLASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPLTFGAGTKLELK	912
vlCDR1	KSLLHSNGNTY	913
vlCDR2	RMS	914
vlCDR3	MQHLEYPLT	915

도면41m

CHA.7.524

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGSGYKFPDYVMHWVKQSHAKSLEWIGIISIYSG NTNYNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAREGDLPMFAYWGQG TLVTVSA	916
vhCDR1	GYKFPDYV	917
vhCDR2	ISIYSGNT	918
vhCDR3	AREGDLPMFAY	919
가변 경쇄(vl) 도메인	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCNASSSVSYMYWYQQKPISSPRLLIYDTSNLASGV PVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFGAGTKVEVK	920
vlCDR1	SSVSY	921
vlCDR2	DTS	922
vlCDR3	QQWSSYPLT	923

도면41n

CHA.7.526

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYNINWVRQPPGKGLEWLGMIWGDG NTDYNSPLKSRLTISKDNSKSQVFLKMDSLQTDDTARYYCARDLKVRRDSPYTMDY WGQGTSVTVSS	924
vhCDR1	GFSLTAYN	925
vhCDR2	IWGDGNT	926
vhCDR3	ARDLKVRRDSPYTMDY	927
가변 경쇄(vl) 도메인	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIY WASNRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK	928
vlCDR1	QSVLYSSNQKNY	929
vlCDR2	WAS	930
vlCDR3	HQYLSSYT	931

도면41o

CHA.7.527

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSLTSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGYITYSG GTTYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLTSVTTEDTATYYCARRGSGTTVVGDWYFDV WGAGTTVTVSS	932
vhCDR1	GYSLTSDYA	933
vhCDR2	ITYSGGT	934
vhCDR3	ARRGSGTTVVGDWYFDV	935
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSFNQKYYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTPTISSVTAEDLAVYYCQQFYTYPYTFGGGTKLEMK	936
vlCDR1	QSLLYSFNQKYY	937
vlCDR2	WAS	938
vlCDR3	QQFYTYPYT	939

도면41p

CHA.7.528

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQVQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTKSNMHWVKQSHGKSLEWIGYIYPYNG GTGYNQNFKSKATLTVDISSSTAYMELRSLTLEDSAVYLCAREADYYGNRGQFDYW GQGTLVTVSA	940
vhCDR1	GYTFTKSN	941
vhCDR2	IYPYNGGT	942
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	943
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASDNIFSNLAWYHQKQGKSPHLLVYGATNLAD GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGDYYCQHFWGTPYTFGGGTKLEIK	944
vlCDR1	DNIFSN	945
vlCDR2	GAT	946
vlCDR3	QHFWGTPYT	947

도면41q

CHA.7.530

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKASGYAFTNHLIEWIKQRPGQGLEWIGVINPGS DSTDYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSLYYNSWFVYWGQ GTLVTVSA	948
vhCDR1	GYAFTNHL	949
vhCDR2	INPGSDST	950
vhCDR3	ARSLYYNSWFVY	951
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKRGKSPQLLVYNAKTLVEG VPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGTPYTFGGGTKLEIK	952
vlCDR1	ENIYSY	953
vlCDR2	NAK	954
vlCDR3	QHHYGTPYT	955

도면41r

CHA.7.534

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLQQSGAELVKPGASVRLSCTASGFSIRDTYIHWVKQRPEQGLDWIGKIDPANG KSEYDPKFQGRATMTTDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTRYGYYPYFDVWGAGTT VTVFS	956
vhCDR1	GFSIRDTY	957
vhCDR2	IDPANGKS	958
vhCDR3	TRYGYYPYFDV	959
가변 경쇄(vl) 도메인	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVAITCKASQSVRHDVVWYQQKPGQSPKLLIYYASSRYTG VPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLALYFCLQDFSSPWTFGGGTKLEIK	960
vlCDR1	QSVRHD	961
vlCDR2	YAS	962
vlCDR3	LQDFSSPWT	963

도면41s

CHA.7.535

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTKNTMHWVRQSHGKSLEWIGGINPNSG GASFNQKFMGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARDGYDGDWFFDVWG AGTTVTVSS	964
vhCDR1	GYTFTKNT	965
vhCDR2	INPNSGGA	966
vhCDR3	ARDGYDGDWFFDV	967
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMNQSPFSLSASLGDTVTITCHASQNIYVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASDLHTG VPSRFSGSGSGTDFTLNISSLQPEDIATYYCQQGQSYPRTFGGGTKLEIK	968
vlCDR1	QNIYVW	969
vlCDR2	KAS	970
vlCDR3	QQGQSYPRT	971

도면41t

CHA.7.537

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLIGHGVNWIRQPPGKGLEWLGVIWGDGN TDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYFCAVNSAMDYWGQGTAVT VSS	972
vhCDR1	GFSLIGHG	973
vhCDR2	IWGDGNT	974
vhCDR3	AVNSAMDY	975
가변 경쇄(vl) 도메인	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLNCTASENVASFVSWYQQKPEQSPKLLIYGTSNRYT GVPDRFTGSGSATDFTLTISSVQAEDLGDYHCGQSYNYPFTFGSGTKLEIE	976
vlCDR1	ENVASF	977
vlCDR2	GTS	978
vlCDR3	GQSYNYPFT	979

도면41u

CHA.7.538_1

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSG GIYYNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARSETHDTWFAYWGQG TLVTVSA	980
vhCDR1	GYAFTNYL	981
vhCDR2	INPGSGGI	982
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	983
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTG VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGGGTKLEIKR	984
vlCDR1	QSVRIA	985
vlCDR2	LAS	986
vlCDR3	LQHWNYPYT	987

도면41v

CHA.7.538_2

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPG GGYTNYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCASPYYGSSYGFAFWG QGTLVTVSA	988
vhCDR1	GYTFTNYW	989
vhCDR2	IYPGGGYT	990
vhCDR3	ASPYYGSSYGFAF	991
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSITCKASQSVRIAVAWFQQKPGQSPKALIYLASTRHTG VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYPYTFGGGTKLEIKR	992
vlCDR1	QSVRIA	993
vlCDR2	LAS	994
vlCDR3	LQHWNYPYT	995

도면41w

CHA.7.543

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLSGYGIKWVRQPPGKGLEWLGTIWGDGS TDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMTSLQTDDTARYYCASDSLGITFGYWGQGTLV TVSA	996
vhCDR1	GFSLSGYG	997
vhCDR2	IWGDGST	998
vhCDR3	ASDSLGITFGY	999
가변 경쇄(vl) 도메인	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGV PSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLELK	1000
vlCDR1	QDISNY	1001
vlCDR2	YTS	1002
vlCDR3	QQGNTLPLT	1003

도면41x

CHA.7.544

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYAITWVRQPPGKGLEWLGVIWPGGGT NYNSALKSRLSISKDNSKSHLFLKMNSLQTDDTARYYCVRSYDGYLDWYFDVWGTG TTVTVSS	1004
vhCDR1	GFSLTSYA	1005
vhCDR2	IWPGGGT	1006
vhCDR3	VRSYDGYLDWYFDV	1007
가변 경쇄(vl) 도메인	NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYT GVPDRFTGSGSATDFTLIISSVQAEDLSDYHCGQSYSYPYTFGGGTKLEII	1008
vlCDR1	ENVGTY	1009
vlCDR2	GAS	1010
vlCDR3	GQSYSYPYT	1011

도면41y

CHA.7.545

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYS GVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDV WGTGTTVTVSS	1012
vhCDR1	GYTFTTYG	1013
vhCDR2	INTYSGVS	1014
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1015
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIYGTSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYRSDPYTFGSGTKLEIK	1016
vlCDR1	SSVSSWY	1017
vlCDR2	GTS	1018
vlCDR3	QQYRSDPYT	1019

도면41z

CHA.7.546

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWINTYS GVSTYADDFEGRFAFSLETSVSTAYLQINNLKNEDTATYFCARLGRGSTTGAGYLDV WGTGTTVTVSS	1020
vhCDR1	GYTFTTYG	1021
vhCDR2	INTYSGVS	1022
vhCDR3	ARLGRGSTTGAGYLDV	1023
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVLTQSPAIMSASPGEKVSMTCSASSSVSSWYLHWYQQKSGASPKLWIYGTSNLA SGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYHSDPYTFGSGTKLEIK	1024
vlCDR1	SSVSSWY	1025
vlCDR2	GTS	1026
vlCDR3	QQYHSDPYT	1027

도면41aa

CHA.7.547

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGRGLKWMGWINTYS GVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDV WGTGTTVTVSS	1028
vhCDR1	GYTFTTYG	1029
vhCDR2	INTYSGVS	1030
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1031
가변 경쇄(vl) 도메인	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTLSCRASSSVNYMYWYQQKSDASPKLWIYYTSNLAPG VPARFSGSGSGNSYSLTISSVEGEDAATYYCQQFTSSPWTFGGGTKLEIK	1032
vlCDR1	SSVNY	1033
vlCDR2	YTS	1034
vlCDR3	QQFTSSPWT	1035

도면41bb

CHA.7.548

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYSMNWVKQSHGKSLEWIGDITPNNG SPNYNQKFKDKATLTVDKSSSTVYMELRSLTSEDSAVYYCASLFFDYWGHGTTLTVSS	1036
vhCDR1	GYTFTDYS	1037
vhCDR2	ITPNNGSP	1038
vhCDR3	ASLFFDY	1039
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG ASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSVQAEDLAVYYCQNDHTYPYTFGGGTKLEIK	1040
vlCDR1	QSLLNSGNQKNY	1041
vlCDR2	GAS	1042
vlCDR3	QNDHTYPYT	1043

도면41cc

CHA.7.549

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGFTFTTHWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPS NGGSNYNEKFKTKATLTVDRSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARRVNWDGYYFDYW GQGTTLTVSS	1044
vhCDR1	GFTFTTHW	1045
vhCDR2	IYPSNGGS	1046
vhCDR3	ARRVNWDGYYFDY	1047
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRY SGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGGGTKLEIK	1048
vlCDR1	QNVGTN	1049
vlCDR2	SAS	1050
vlCDR3	QQYNSYPLT	1051

도면41dd

CHA.7.550

대상	서열	서열번호
가변 중쇄(vh) 도메인	QVQLQESGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWIHWVKQRPGQGLEWIGNINPSN GGTNYNEKFKSKAALTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRGLPYFFDYWGQG TTLTVSS	1052
vhCDR1	GYTFTSYW	1053
vhCDR2	INPSNGGT	1054
vhCDR3	ARRGLPYFFDY	1055
가변 경쇄(vl) 도메인	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKGSQNVGYNVAWYQQKPGQSPKALVYSASDR HSGVPDRFAGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFGAGTKLELK	1056
vlCDR1	QNVGYN	1057
vlCDR2	SAS	1058
vlCDR3	QQYNSYPLT	1059

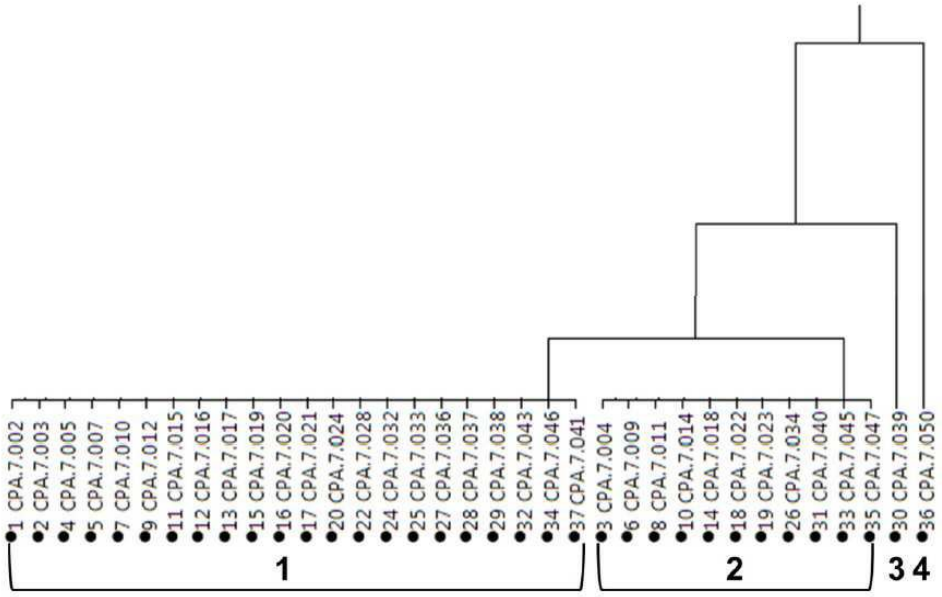
도면42

1	2	3	4
CPA.7.002	CPA.7.004	CPA.7.039	CPA.7.050
CPA.7.003	CPA.7.009		
CPA.7.005	CPA.7.011		
CPA.7.007	CPA.7.014		
CPA.7.010	CPA.7.018		
CPA.7.012	CPA.7.022		
CPA.7.015	CPA.7.023		
CPA.7.016	CPA.7.034		
CPA.7.017	CPA.7.040		
CPA.7.019	CPA.7.045		
CPA.7.020	CPA.7.047		
CPA.7.021			
CPA.7.024			
CPA.7.028			
CPA.7.032			
CPA.7.033			
CPA.7.036			
CPA.7.037			
CPA.7.038			
CPA.7.043			
CPA.7.046			
CPA.7.041			

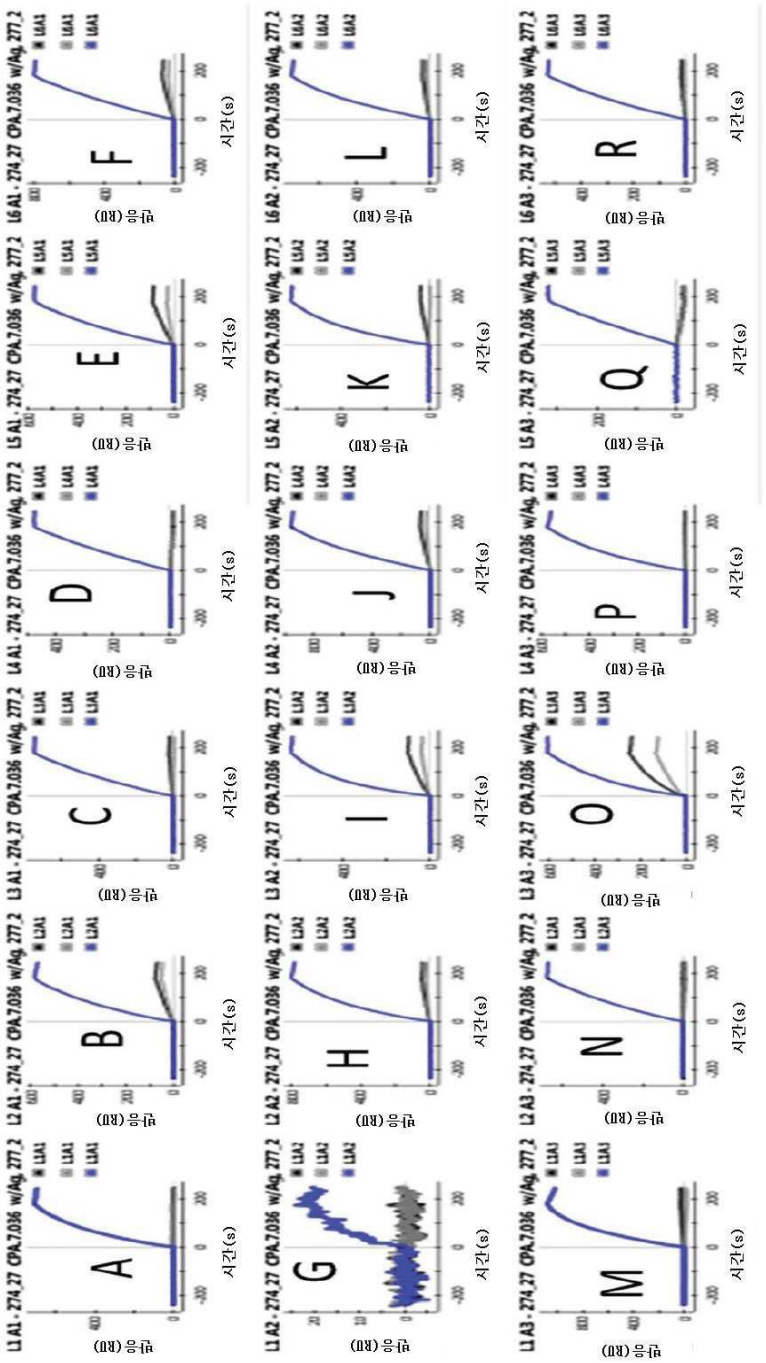
도면43



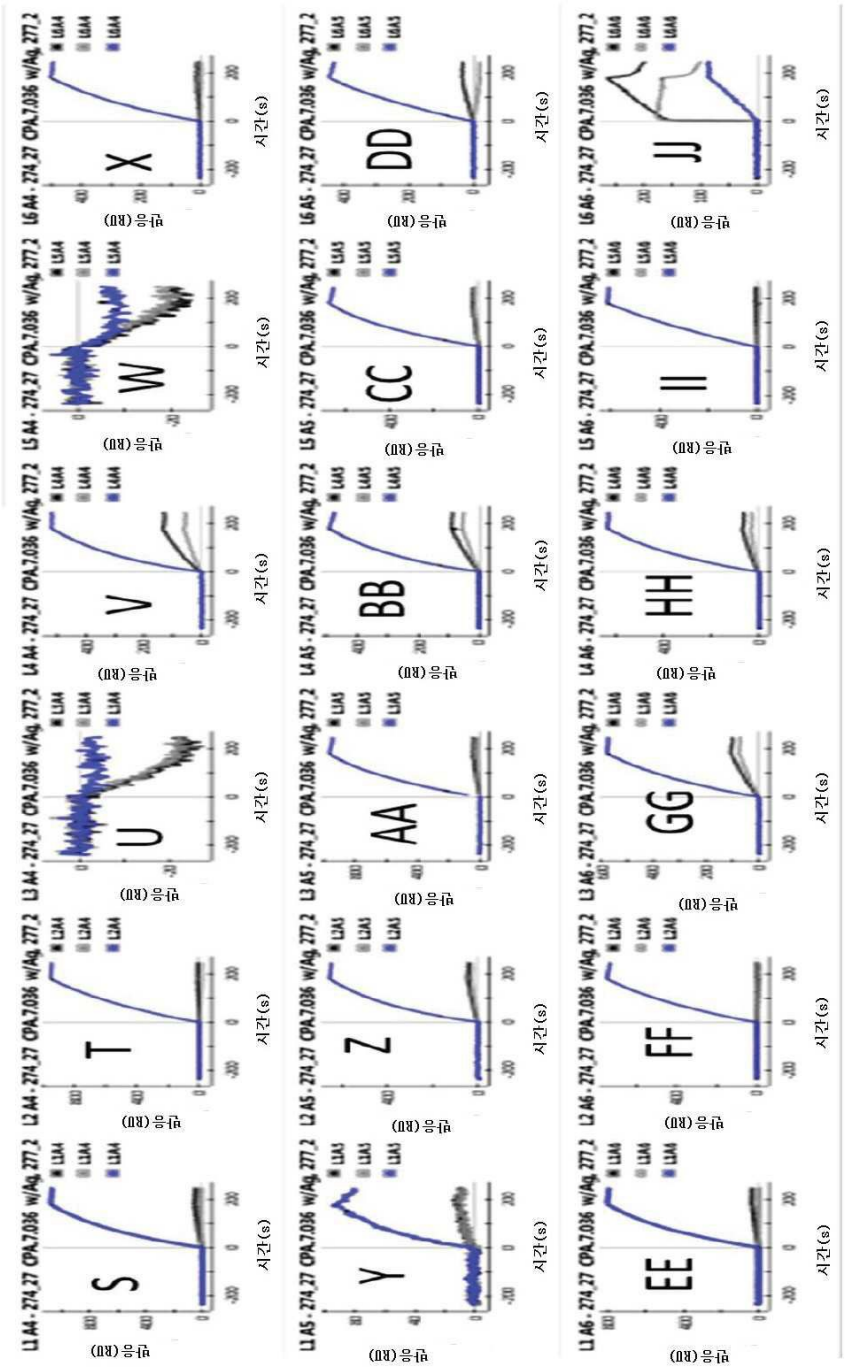
도면44


1 CPA.7.002
2 CPA.7.003
4 CPA.7.005
5 CPA.7.007
7 CPA.7.010
9 CPA.7.012
11 CPA.7.015
12 CPA.7.016
13 CPA.7.017
15 CPA.7.019
16 CPA.7.020
17 CPA.7.021
20 CPA.7.024
22 CPA.7.028
24 CPA.7.032
25 CPA.7.033
27 CPA.7.036
28 CPA.7.037
29 CPA.7.038
32 CPA.7.043
34 CPA.7.046
37 CPA.7.041
3 CPA.7.004
6 CPA.7.009
8 CPA.7.011
10 CPA.7.014
14 CPA.7.018
18 CPA.7.022
19 CPA.7.023
26 CPA.7.034
31 CPA.7.040
33 CPA.7.045
35 CPA.7.047
30 CPA.7.039
36 CPA.7.050
1
2
3 4

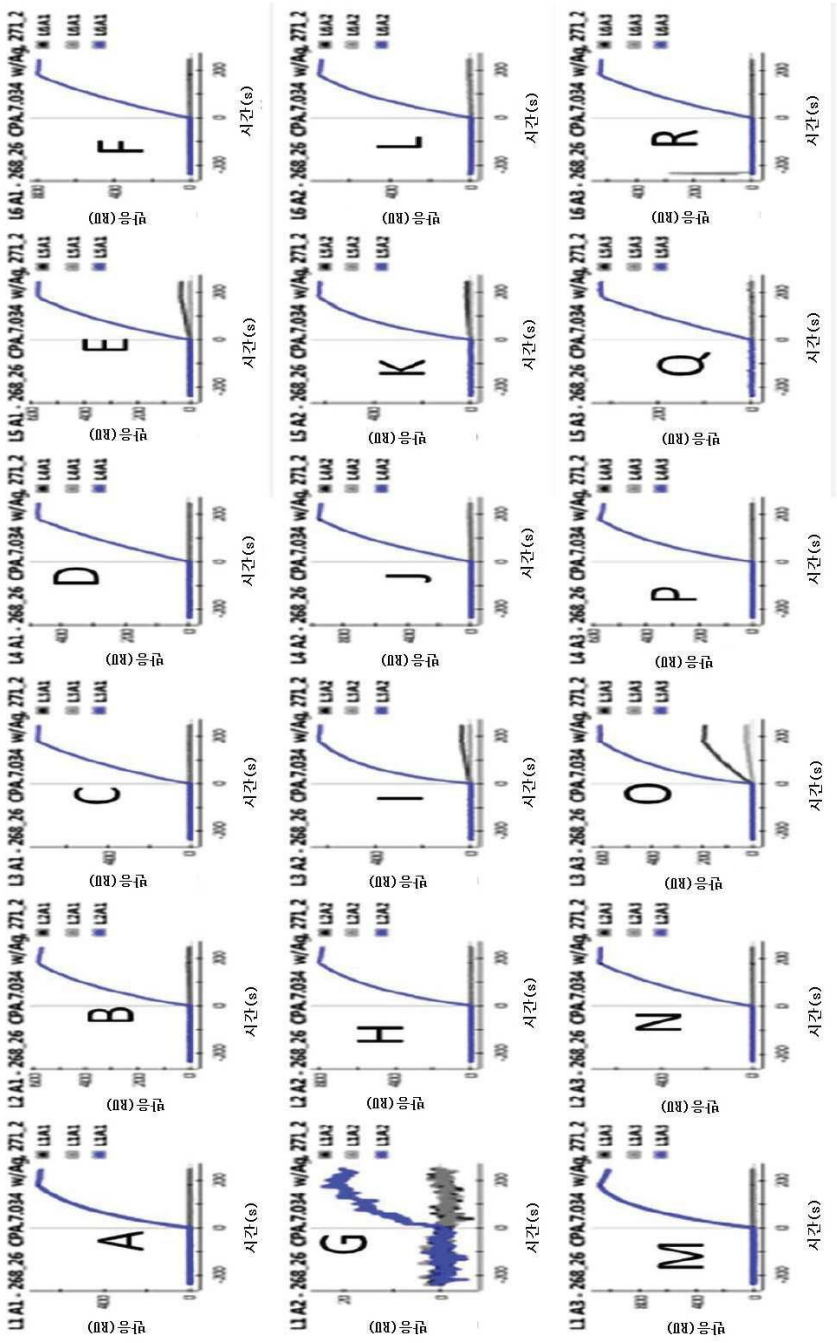
도면45ar



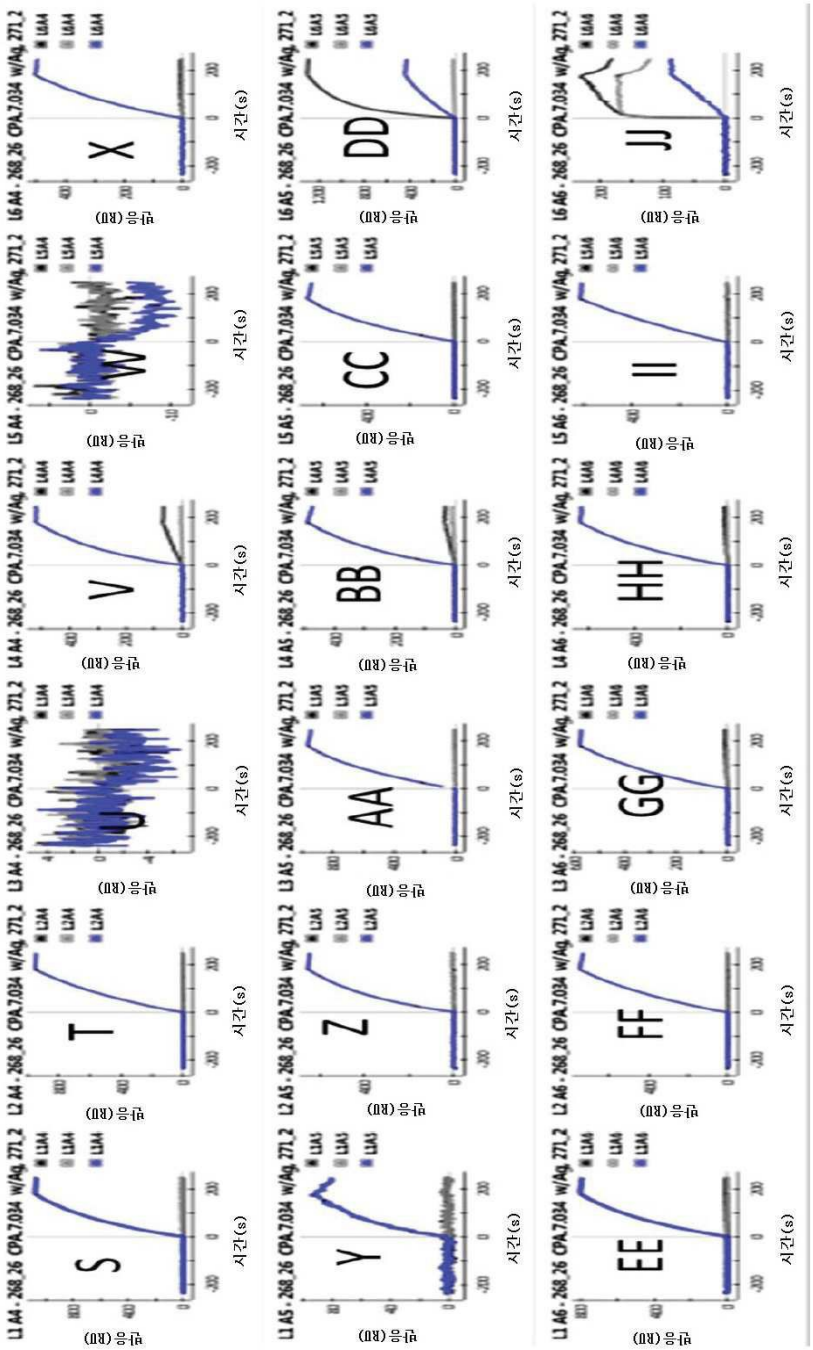
도면45sjj



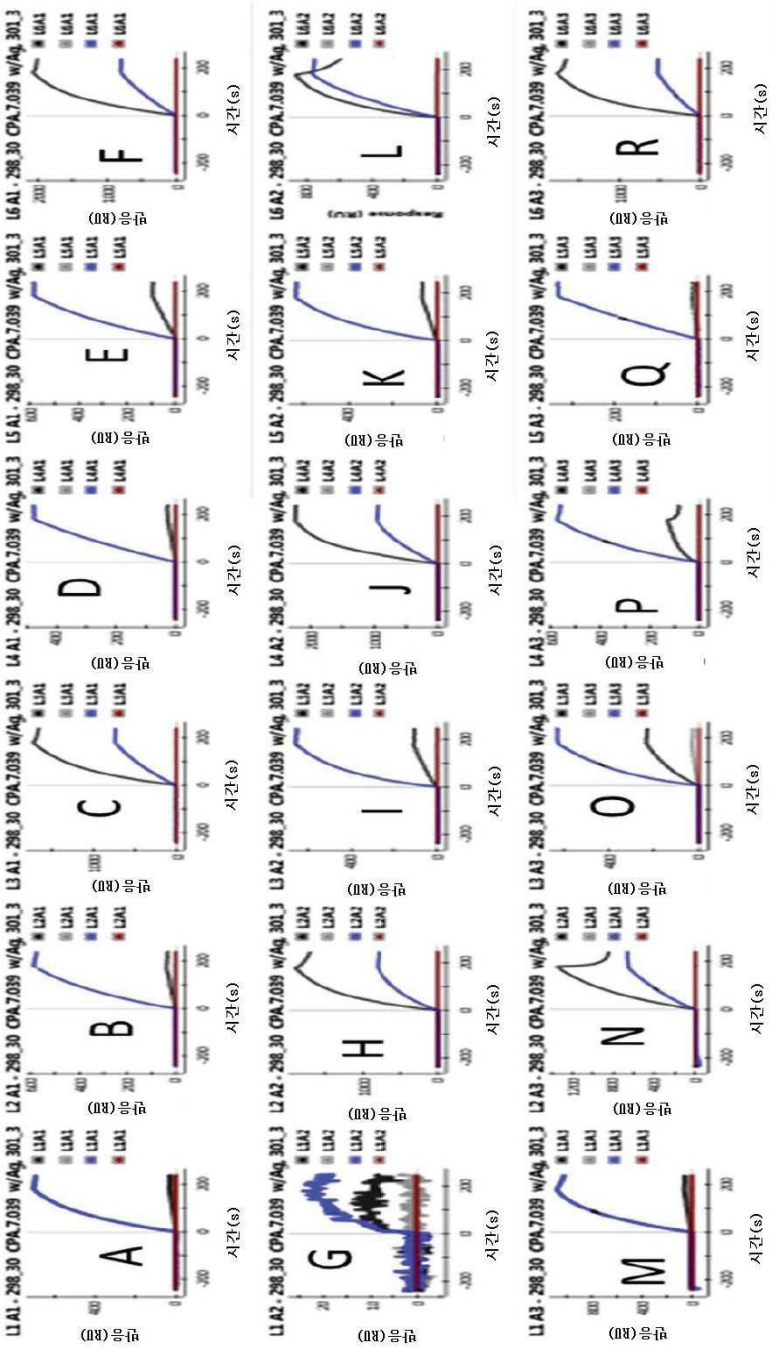
도면46ar



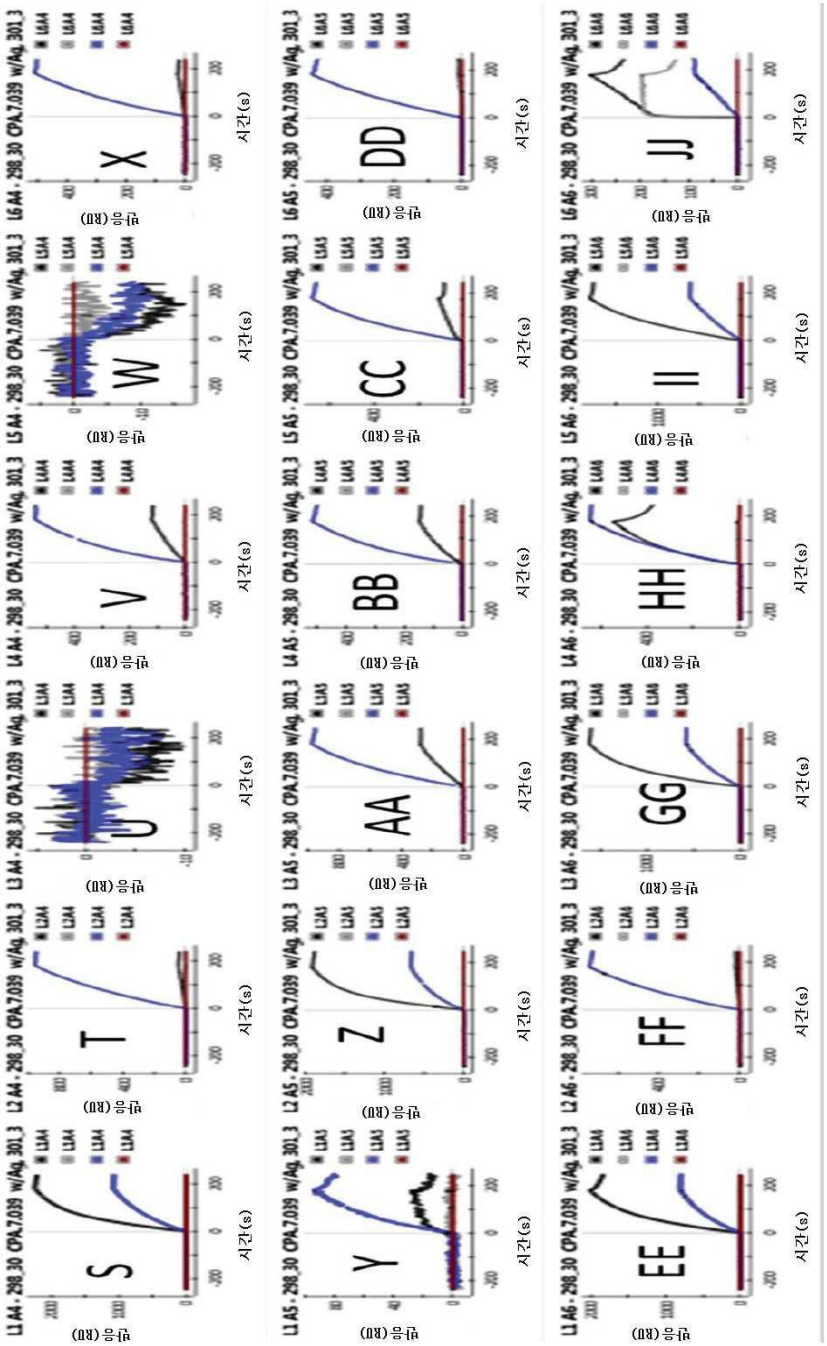
도면46sjj



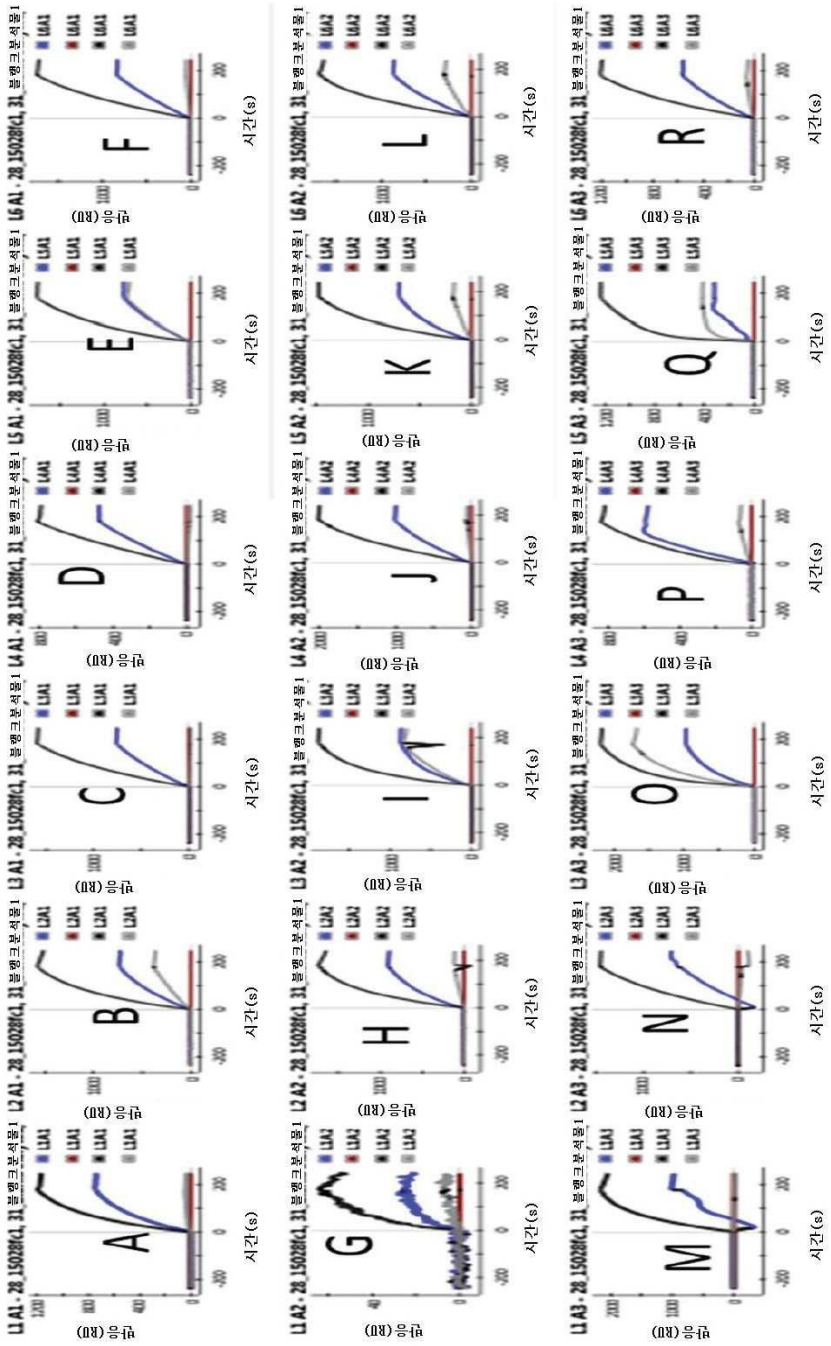
도면47ar



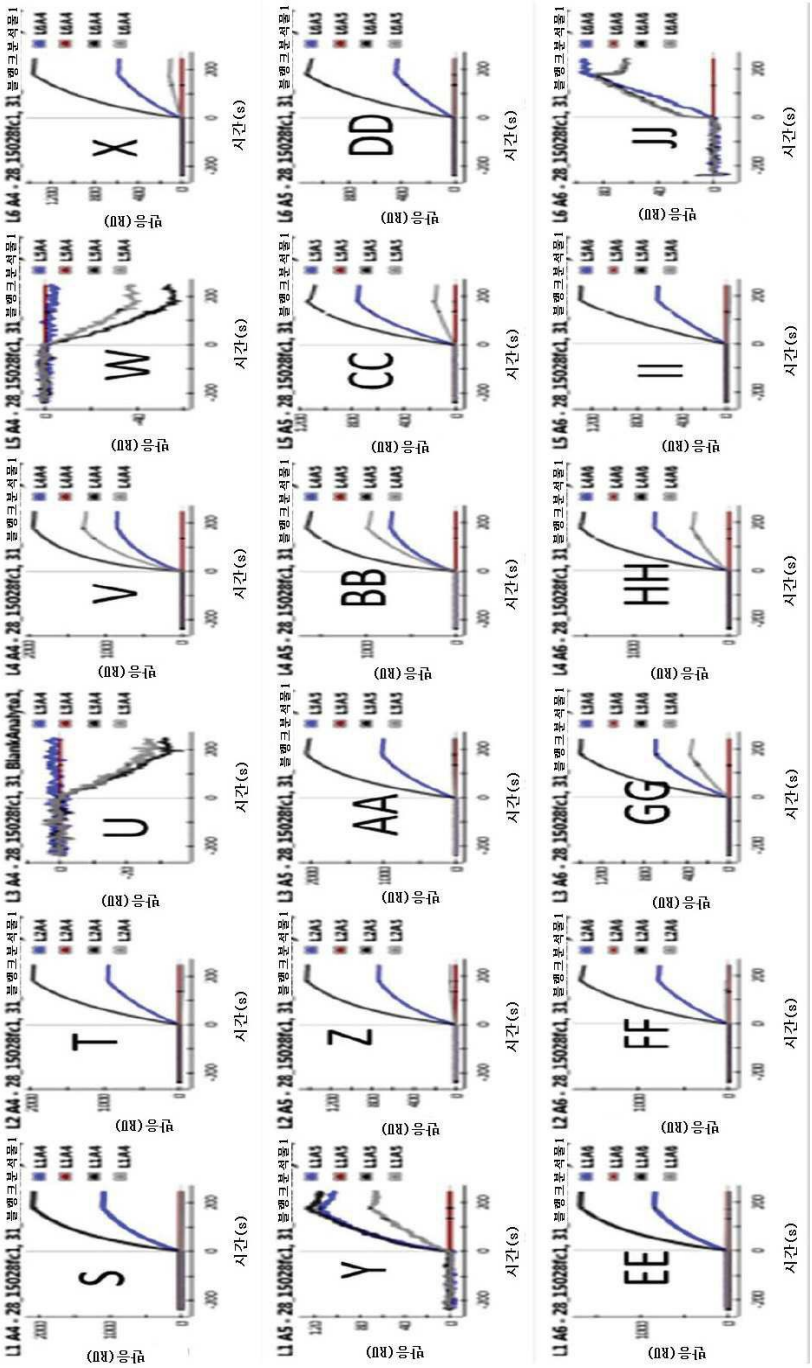
도면47sjj



도면48ar



도면48sjj

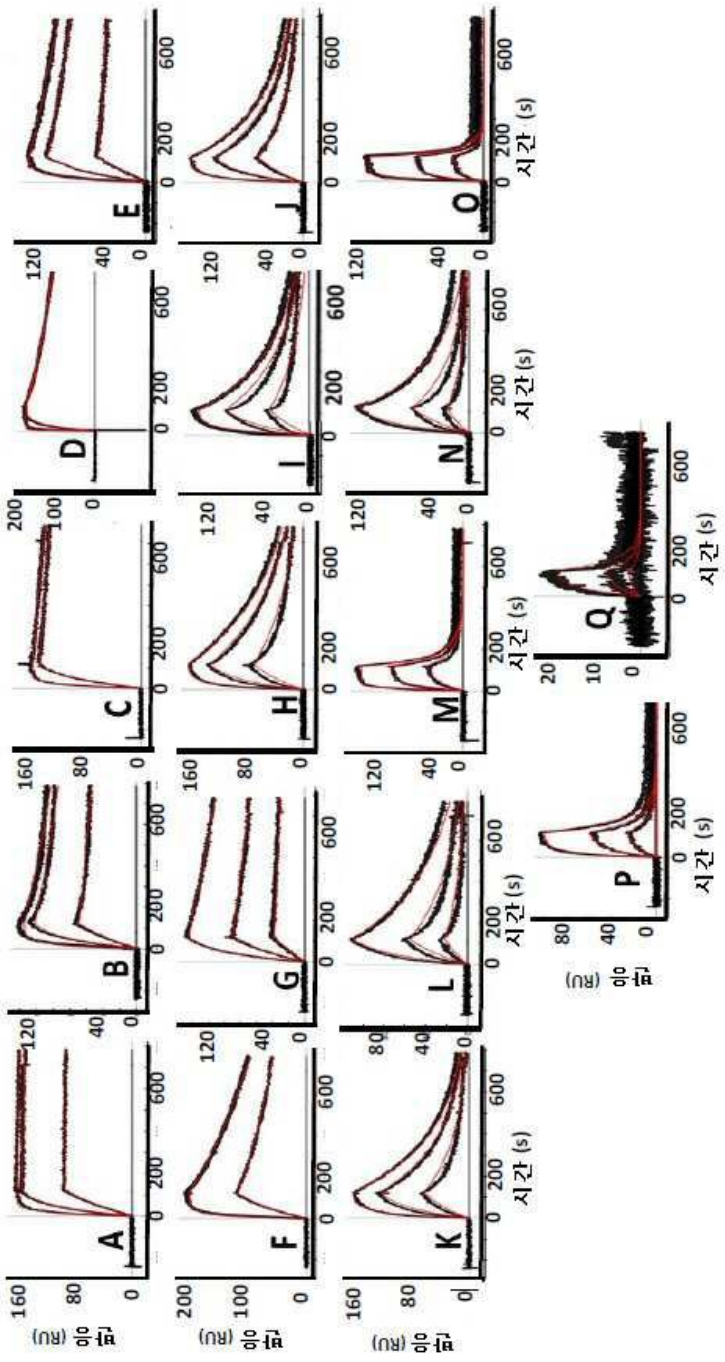


도면49

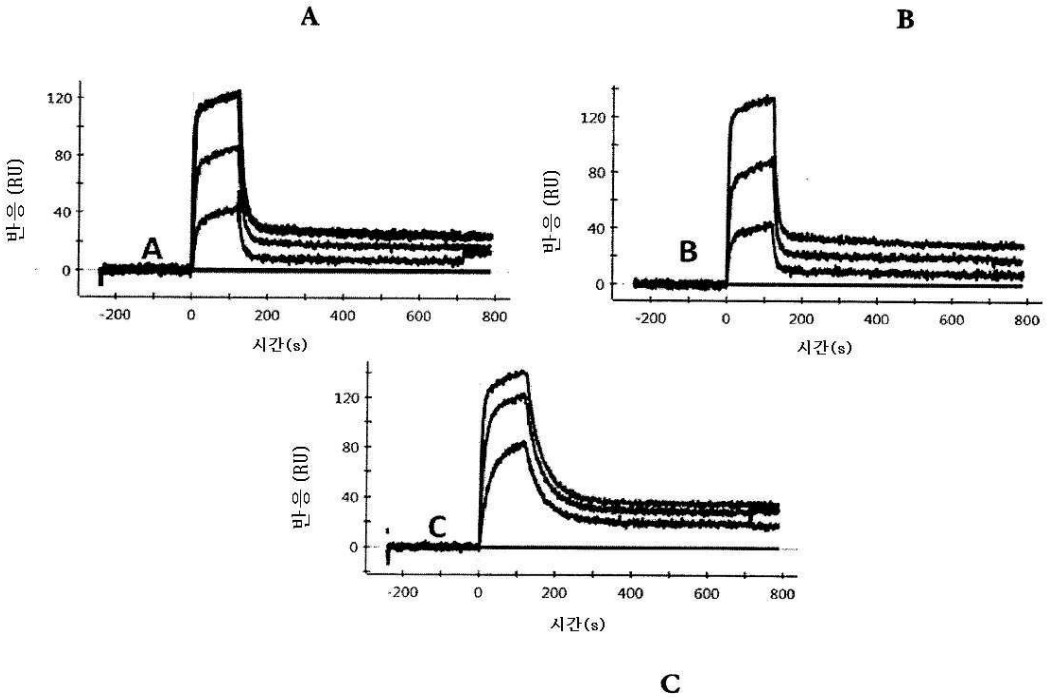
표 1

Fab 클론	도면	k_a 1/M-s	k_d 1/s	K_D M
CPA.7.021	1A	2.20E+05	2.90E-05	1.32E-10
CPA.7.028	1B	3.08E+06	4.33E-04	1.41E-10
CPA.7.019	1C	8.59E+05	1.87E-04	2.18E-10
CPA.7.012	1D	1.51E+06	9.54E-04	6.32E-10
CPA.7.007	1E	3.24E+05	4.55E-04	1.41E-09
CPA.7.015	1F	3.13E+05	1.11E-03	3.55E-09
CPA.7.050	1G	7.08E+04	4.00E-04	5.65E-09
CPA.7.048	1H	1.35E+05	2.57E-03	1.90E-08
CPA.7.049	1I	1.51E+05	3.67E-03	2.44E-08
CPA.7.040	1J	1.33E+05	3.69E-03	2.77E-08
CPA.7.020	1K	1.34E+05	3.86E-03	2.88E-08
CPA.7.002	1L	4.59E+04	2.83E-03	6.16E-08
CPA.7.022	1M	3.55E+06	2.96E-01	8.33E-08
CPA.7.005	1N	5.22E+04	4.39E-03	8.41E-08
CPA.7.004	1O	2.12E+06	4.00E-01	1.89E-07
CPA.7.010	1P	9.06E+04	1.72E-02	1.89E-07
CPA.7.008	1Q	2.46E+04	2.03E-02	8.23E-07

도면50aq



도면51



C

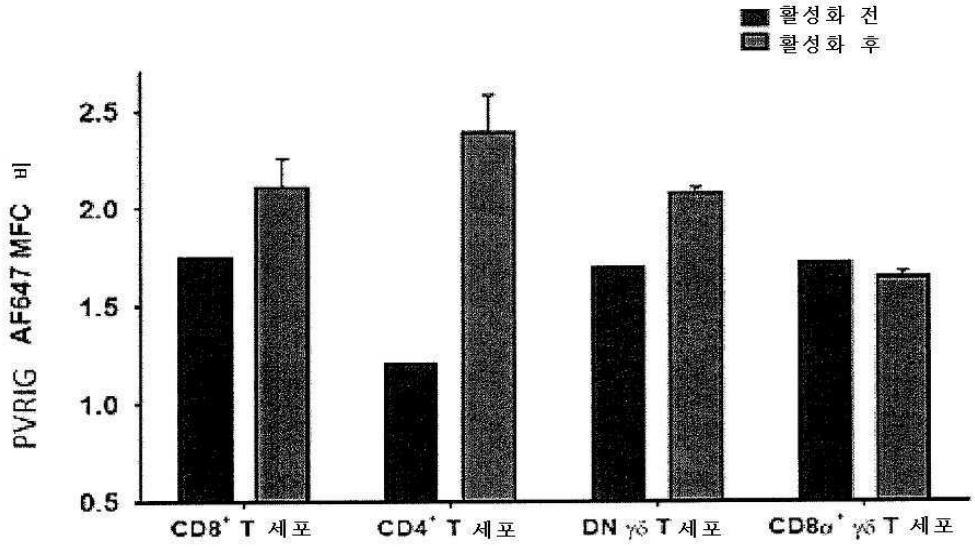
도면52a

항체	ELISA 신호	차단%	80 % 초과 차단
mab 대조군 없음	1.376	0	없음
CPA.7.001	0.099	93	있음
CPA.7.002	0.558	59	없음
CPA.7.003	0.153	89	있음
CPA.7.004	0.166	88	있음
CPA.7.005	1.551	-13	없음
CPA.7.006	0.134	90	있음
CPA.7.007	0.529	62	없음
CPA.7.008	0.281	80	있음
CPA.7.009	0.05	96	있음
CPA.7.010	0.141	90	있음
CPA.7.011	0.067	95	있음
CPA.7.012	0.045	97	있음
CPA.7.013	0.045	97	있음
CPA.7.014	0.044	97	있음
CPA.7.015	0.142	90	있음
CPA.7.016	1.553	-13	없음
CPA.7.017	0.197	86	있음
CPA.7.018	0.156	89	있음
CPA.7.019	0.146	89	있음
CPA.7.020	0.728	47	없음
CPA.7.021	0.122	91	있음
CPA.7.022	0.081	94	있음
CPA.7.023	0.047	97	있음
CPA.7.024	0.048	97	있음
CPA.7.025	1.159	16	없음
CPA.7.026	1.12	19	없음
CPA.7.027	1.181	14	없음
CPA.7.028	0.702	49	없음
CPA.7.029	1.272	8	없음
CPA.7.030	1.176	15	없음
CPA.7.031	0.673	51	없음
CPA.7.032	0.427	69	없음
CPA.7.033	0.186	86	있음

도면52b

항체	ELISA 신호	차단%	80 % 초과 차단
CPA.7.034	0.26	81	있음
CPA.7.035	1.16	16	없음
CPA.7.036	0.184	87	있음
CPA.7.037	0.915	34	없음
CPA.7.038	0.301	78	없음
CPA.7.039	0.541	61	없음
CPA.7.040	0.048	97	있음
CPA.7.041	0.356	74	없음
CPA.7.042	0.307	78	없음
CPA.7.043	0.773	44	없음
CPA.7.044	1.025	26	없음
CPA.7.045	0.93	32	없음
CPA.7.046	0.104	92	있음
CPA.7.047	0.223	84	있음
CPA.7.049	0.077	94	있음
CPA.7.050	0.174	87	있음

도면53



도면54

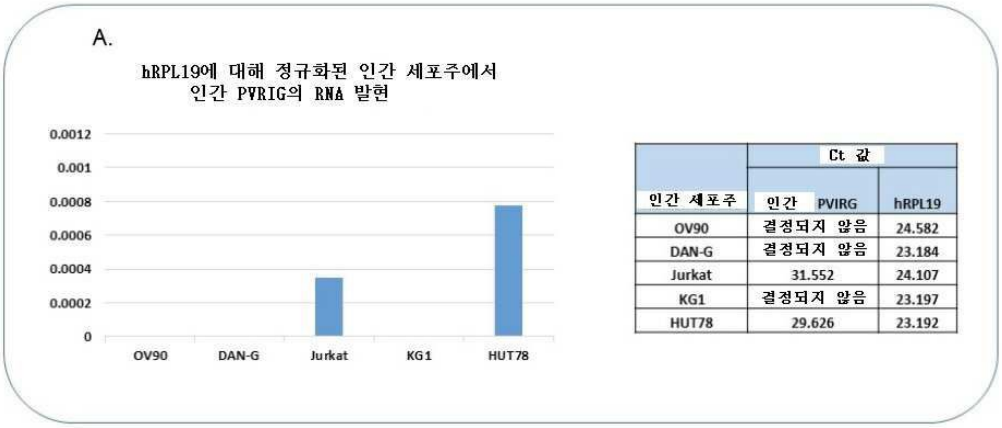
세포주	ATCC No./CLS /ECACC No.	형태	공급원
HL-60	ATCC, CCL-240	백혈병	혈액
THP1	ATCC, TIB-202	단핵구	혈액
KG-1	ATCC, CCL-246	대식세포	골수
Jurkat	ATCC, TIB-152	T 세포	혈액
RPMI8226	ATCC, CCL-155	B 림프구	혈액
DAN-G	CLS, 300162	상피	췌장
OV90	ATCC, CRL-11732	상피	난소
NCI-H441	ATCC, CRL-174	상피	폐
TF1	ATCC, CRL-2003	적아세포	골수
Capan2	ATCC, HTB-80	다각형	췌장
ZR75-1	ATCC, CRL-1500	상피	유선
Karpas299	ECACC, 06072604-1VL	림프종	혈액
NK-YTS	ATCC, CL-273	림프아구	혈액
H9	ATCC, HTB-176	림프아구	혈액
K562	ATCC, CCL-243	림프아구	골수
NCI-H929	ATCC, CRL-9068	림프아구	림프구
BCP1	ATCC, CRL-2294	림프아구	림프아구
HUT78	ATCC, TIB-161	림프아구	혈액
HEK293	ATCC, CRL-3216	상피	신장

도면55

세포주	ATCC No.	형태	공급원
4T1	CRL-2539	상피	유선
B16-F1	CRL-6323	방추형+상피-유사 세포	피부
EL4	TIB-39	T-림프아구	혈액
E.G7-OVA	CRL-2113	T-림프아구	혈액
YAC-1	TIB-160	T-림프아구	혈액
A20	TIB-208	B-림프아구	혈액
P815	TIB-64	비만세포	혈액
NIH/3T3	CRL-1658	섬유아세포	배아
Sal/N	CRL-2544	섬유아세포	섬유육종
J774A.1	TIB-67	대식세포	혈액
LL/2	CRL-1642	상피	폐
B104-1-1	CRL-1887	섬유아세포	교모세포종
RAW264.7	TIB-71	대식세포	아벨손 뮤린 백혈구 바이러스-유도 종양
P388D1	CCL-46	대식세포	림프아구
KLN205	CRL-1453	상피	폐
CT26	CRL-2638	섬유아세포	결장
Renca	CRL-2947	상피	신장

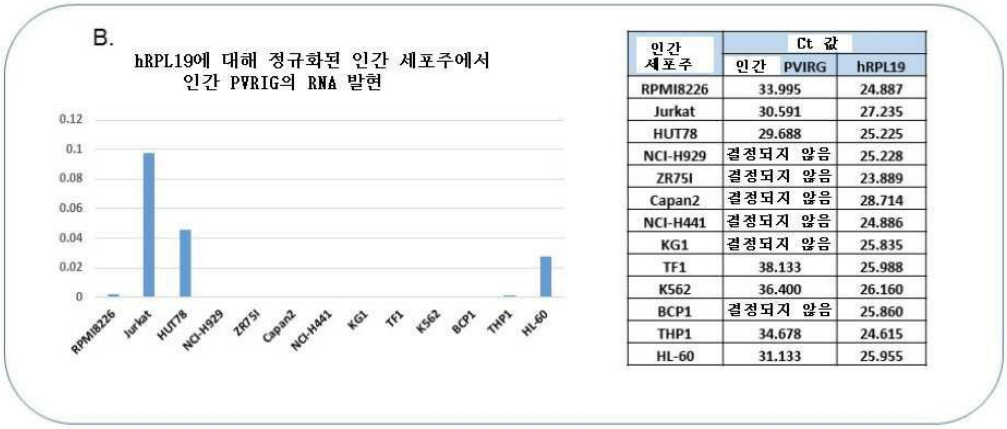
도면56

A



인간 세포주	Ct 값	
	인간 PVIRG	hRPL19
OV90	결정되지 않음	24.582
DAN-G	결정되지 않음	23.184
Jurkat	31.552	24.107
KG1	결정되지 않음	23.197
HUT78	29.626	23.192

B



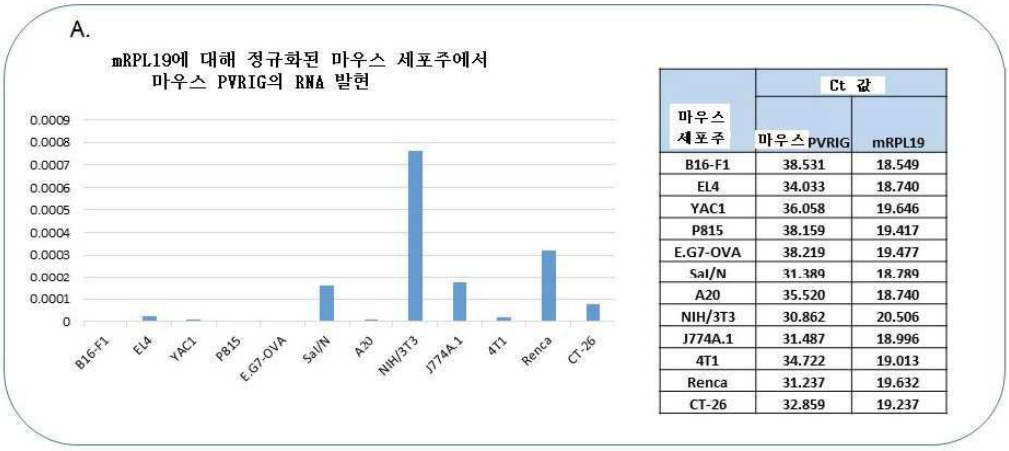
인간 세포주	Ct 값	
	인간 PVIRG	hRPL19
RPMI8226	33.995	24.887
Jurkat	30.591	27.235
HUT78	29.688	25.225
NCI-H929	결정되지 않음	25.228
ZR75I	결정되지 않음	23.889
Capan2	결정되지 않음	28.714
NCI-H441	결정되지 않음	24.886
KG1	결정되지 않음	25.835
TF1	38.133	25.988
K562	36.400	26.160
BCP1	결정되지 않음	25.860
THP1	34.678	24.615
HL-60	31.133	25.955

C

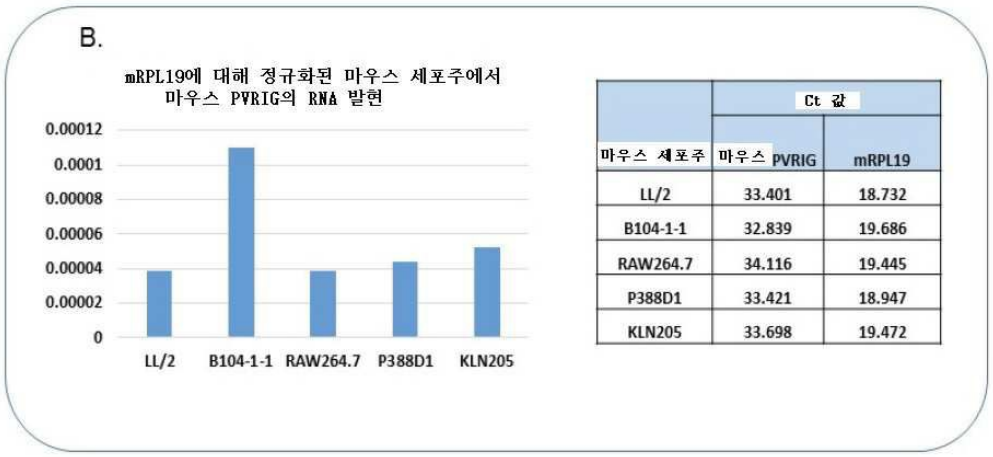
C.

인간 세포주	Ct 값					
	인간 PVIRG	hTATA box	hRPL19	hPBGD	hSDHA	hHPRT1
DAN-G	39.92	30.14	27.4	27.4	26.59	27.99
NCI-H441	39.46	28.34	26.71	26.71	26.2	27.36
KG1	38.95	28.39	26.74	28.28	26.39	26.39
TF1	39.22	29.25	27.61	33.74	36.25	36.25

도면57

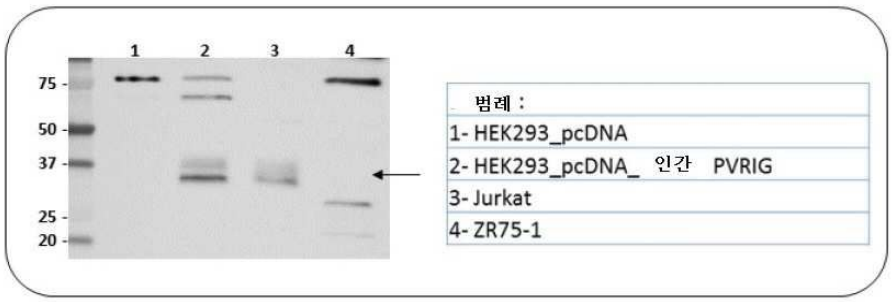


마우스 세포주	Ct 값	
	마우스 PVRIG	mRPL19
B16-F1	38.531	18.549
EL4	34.033	18.740
YAC1	36.058	19.646
P815	38.159	19.417
E.G7-OVA	38.219	19.477
Sal/N	31.389	18.789
A20	35.520	18.740
NIH/3T3	30.862	20.506
J774A.1	31.487	18.996
4T1	34.722	19.013
Renca	31.237	19.632
CT-26	32.859	19.237

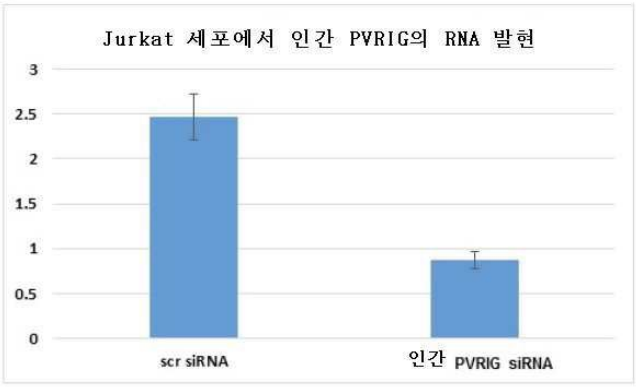


마우스 세포주	Ct 값	
	마우스 PVRIG	mRPL19
LL/2	33.401	18.732
B104-1-1	32.839	19.686
RAW264.7	34.116	19.445
P388D1	33.421	18.947
KLN205	33.698	19.472

도면58

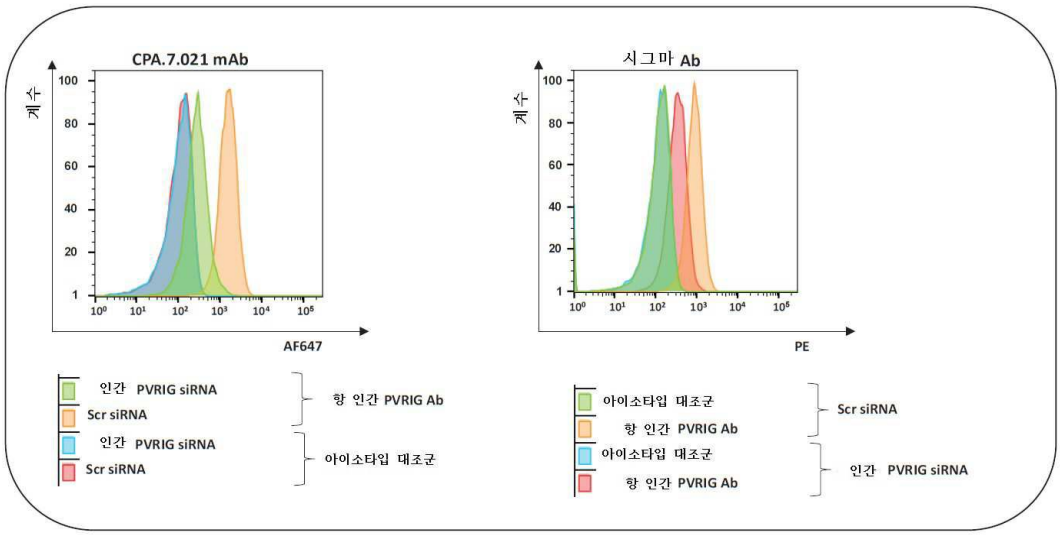


도면59



샘플명	Ct 값		
	인간 PVRIG	hHPRT1	hRPL19
Scr siRNA#1	30.622	21.608	21.924
Scr siRNA#2	30.526	21.953	21.915
Scr siRNA#3	30.820	22.227	22.156
hPVRIG siRNA#1	32.923	22.658	22.462
hPVRIG siRNA#2	32.678	22.859	22.542
hPVRIG siRNA#3	32.927	22.598	22.779

도면60



도면61

세포주	qRT-PCR	FACS	WB	%KD-RNA	%KD-FACS
	(PVRIG Ct / HSKG Ct)	(아이소타입으로부터의 폐수 변화)			
OV90	결정되지 않음 /24.582	NT	NT		
DAN-G	결정되지 않음 /23.184	NT	NT		
Jurkat	31.552/24.107	14	+	65	82
KG1	결정되지 않음 /23.197	NT	NT		
HUT78	29.626/23.192	X	NT		
RPMI8226	33.995/24.887	NT	NT		
NCI-H929	결정되지 않음 /25.228	NT	NT		
ZR75-1	결정되지 않음 /23.889	X	X		
Capan2	결정되지 않음 /28.714	X	NT		
NCI-H441	결정되지 않음 /24.886	NT	NT		
TF1	38.133/25.988	NT	NT		
K562	36.400/26.160	NT	NT		
BCP1	결정되지 않음 /25.860	NT	NT		
THP1	34.678/24.615	NT	NT		
HL60	31.133/25.955	NT	NT		
Karpas299	NT	X	NT		
NK-YTS	NT	X	NT		

도면62

세포주	qRT-PCR	FACS	WB	KD-RNA %	KD-FACS %
	(PVRIG Ct / HSKG Ct)	(아이소타입으로부터의 폐수 변화)			
4T1	34.722/19.013	NT	NT		
B16-F1	38.531/18.549	NT	NT		
EL4	34.033/18.740	NT	NT		
YAC-1	36.058/19.646	NT	NT		
P815	38.159/19.417	NT	NT		
E.G7-OVA	38.219/19.477	NT	NT		
NIH3T3	29.94 / 21.25	X	NT		
SAI/N	31.389/18.789	X	NT		
J774A.1	31.487/18.996	X	NT		
A20	35.520/18.740	NT	NT		
LL/2	33.401/18.732	NT	NT		
B104-1-1	32.839/19.686	NT	NT		
RAW264.7	34.116/19.445	NT	NT		
P388D1	33.421/18.947	NT	NT		
KLN205	33.698/19.472	NT	NT		
Renca	31.237/19.632	X	NT		

도면63a

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.001	GGTFSSYA	1060	IIPIFGTA	1061	AREEVSSPYGMDV	1062	TGAVTSGHY	1063	DTG	1064	LLSYSGASWV	1065
CPA.7.002	GGTFSSSA	1066	IIPIYGIT	1067	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	1068	QGIGNY	1069	SAS	1070	QQLKDYPIT	1071
CPA.7.003	GFSLSHFS	1072	FDPEEGGT	1073	ATGIWYSSGWPVDY	1074	QSLLDSSGYNY	1075	LGS	1076	MQALQTPIT	1077
CPA.7.004	GYTLTELS	1078	FDPEDGET	1079	ATVSRVRGVINYYYYMDV	1080	QSLLYRNGNNY	1081	LGS	1082	MQALQTPPT	1083
CPA.7.005	GGTFSSSA	1084	IIPIYGIT	1085	ARDDTARRVRGVPYYYYYA MDV	1086	QSVDSS	1087	DAS	1088	QQYKDWPFT	1089
CPA.7.006	GGTFGTYA	1090	ITPISATI	1091	ARGFEYSDGLLDD	1092	QSLFYSDDGNTY	1093	RLS	1094	MQHMEFPLT	1095
CPA.7.007	GGSISSSSYY	1096	IYYSGST	1097	ARGAWELRLGDWFDP	1098	SSNIGAGYD	1099	GNN	1100	QSYDSSLSIYVV	1101
CPA.7.008	SGSISSTNW	1102	IYHSGST	1103	ARVGPAAIYY	1104	SNNVGYEG	1105	RNN	1106	SAWDSSLNAVV	1107
CPA.7.009	GYTLTELS	1108	FDPEDGET	1109	ATAKPGIAVAGQNYYYYYM DV	1110	QSLLYRNGNNY	1111	LGS	1112	MQALQTPPT	1113
CPA.7.010	GFTFSSYA	1114	ISYDGSNK	1115	ASSPIGYSYGYWGGMDV	1116	SGIDVRTNK	1117	FQSDSDK	1118	LIWHTSGWV	1119
CPA.7.011	GYTLTELS	1120	FDPEDGET	1121	ATGPAAAGVGYYYYMDV	1122	QSLLYRNGYNY	1123	LGS	1124	MQALQTPPT	1125
CPA.7.012	GFTFSSYA	1126	ISYDGSNK	1127	ARDVMVYCSSTSCYFYGM DV	1128	QDIRDY	1129	DAS	1130	QQFENLPIT	1131
CPA.7.013	GYTLTELS	1132	FDPEDGET	1133	ATGGYSSGFNYYYYYMDV	1134	QSLLYRNGNNY	1135	LGS	1136	MQALQTPPT	1137
CPA.7.014	GYTLTELS	1138	FDPEDGET	1139	ATGVTTYYYYGMDV	1140	QSLLYSNGNNF	1141	LGS	1142	MQALQTPPT	1143
CPA.7.015	GFTFSSYG	1144	IRYDGSNK	1145	ARDLFDFWWDGMDV	1146	QSVSSMY	1147	GAS	1148	QQYVSSPMYT	1149

도면63b

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.016	GGTFSSSA	1150	IIPIYGIT	1151	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1152	QSVSSY	1153	DAS	1154	QQYDDWPQT	1155
CPA.7.017	GGTFNNYG	1156	IIPLFGTT	1157	ARDRMAADGMAVFDY	1158	SSNIGRHF	1159	KND	1160	SSWDAALNGVV	1161
CPA.7.018	GYTLTELS	1162	FDPEDGET	1163	ATEVPMVRGARRYYYYMDV	1164	QTLLYINENNY	1165	LGS	1166	MQGLQTPPT	1167
CPA.7.019	GGSISNSNYY	1168	IYYSGST	1169	ARGAWELSLGDWFDP	1170	SSNIGAGYD	1171	GNN	1172	QSYDSSLSVYVV	1173
CPA.7.020	GGTFSSSA	1174	IIPIYGIT	1175	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1176	QNVYGE	1177	DTF	1178	QQRRDWPIT	1179
CPA.7.021	GFTFGTSS	1180	ISFDGTEI	1181	AKGSGNIYFYSGMDV	1182	QSISGW	1183	ETS	1184	QQYYSYPLT	1185
CPA.7.022	GYTLTELS	1186	FDPEDGET	1187	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	1188	QSLLYSNGYNY	1189	LGS	1190	MQALQSPVT	1191
CPA.7.023	GYTLTELS	1192	FDPEDGET	1193	ATDSRDGPAARGGYYYYMDV	1194	QSLLYINGYNY	1195	LGS	1196	MQALQTPPT	1197
CPA.7.024	GGTFSSYA	1198	IIPIFGTA	1199	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	1200	QSLLHSNGYNY	1201	LGS	1202	MQGLQTPRT	1203
CPA.7.025	GFSLTSGGMS	1204	IDWNDDK	1205	ARIRGMTWGFDS	1206	QSVSSSY	1207	GAS	1208	QQYGTTPFA	1209
CPA.7.026	GYTFTAYY	1210	INPNSGGT	1211	ARDGAFYYGSENYYNAGWFDP	1212	QSLLSGNGYNY	1213	LGS	1214	MQALKSPLT	1215
CPA.7.027	GYTFTNYY	1216	INPSGGIT	1217	ARAGLGYNWNYAPSGMDV	1218	SSDVGGYNY	1219	EVS	1220	SSYAGSNNLV	1221
CPA.7.028	GGSISSSSYY	1222	IYYSGST	1223	ARGAWELRLGDWFDP	1224	SSNIGAGYD	1225	GYS	1226	QSYDSSLSVYVV	1227
CPA.7.029	GFTFDDYA	1228	ISWNSGSI	1229	AKDVNRILVAGMVDY	1230	QSLLHSNGYNY	1231	LGS	1232	MQGLQTPIT	1233
CPA.7.030	RFTFEDYA	1234	ISWKSGGI	1235	VKDPTLVATDRAFNI	1236	QSLLHSNGYNY	1237	LGS	1238	MQYLQTPDT	1239

도면63c

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.031	GGTFSSSA	1240	IIPIYGIT	1241	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1242	QSLLDSDDGNIH	1243	TLS	1244	MQRKEFPLT	1245
CPA.7.032	GFTFSSYG	1246	ISYDGSNK	1247	AKEDRLRFLEWLFYGMDV	1248	HDIYTY	1249	DAS	1250	QQYDNHPPEVT	1251
CPA.7.033	GGTFSSSA	1252	IIPIYGIT	1253	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1254	QDIDDD	1255	EAS	1256	LQHDNLPLT	1257
CPA.7.034	GYTLTELS	1258	FDPEDGET	1259	ATEDPGPVAGPYYYYGMDV	1260	QSLLYINGYHY	1261	LGS	1262	MQALQTPPT	1263
CPA.7.035	GYMFTNYP	1264	INAGTGNT	1265	AREGMFYYGLESYYKGGWFDP	1266	QSLLHRNGYNY	1267	LAS	1268	MQALQTPLT	1269
CPA.7.036	GGTFSSSA	1270	IIPIYGIT	1271	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1272	QSLLDSDDGNTY	1273	TLS	1274	MQRLQFPLT	1275
CPA.7.037	TYTFTTYY	1276	IYPSGGNT	1277	VRDQNYYYSAMDV	1278	QDIRNY	1279	DAS	1280	QQFENLPIT	1281
CPA.7.038	GGTFSSSA	1282	IIPIYGIT	1283	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1284	RDISDS	1285	DAS	1286	HQYDNLPLT	1287
CPA.7.039	GFNFRGYA	1288	ISGSGGTT	1289	AQSYAQIGYGGHIDH	1290	SGIDVATYM	1291	YKSDSDK	1292	LIWHGSHYV	1293
CPA.7.040	GYTLTELS	1294	FDPEDGET	1295	ATGVPAAIGVYYYYYYMDV	1296	QSLLYRNGYNY	1297	WGS	1298	MQAVQNPPT	1299
CPA.7.041	GGTFSSSA	1300	IIPIYGIT	1301	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1302	QNIDSS	1303	YAS	1304	HQSSSLPLT	1305
CPA.7.042	GGTFSSSA	1306	IIPIYGIT	1307	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1308	QSVYNNY	1309	DAS	1310	QQYNSWPPYT	1311
CPA.7.043	GGTFSSYA	1312	IIPIFGTA	1313	ARDAYYYDSSGYYNPDAFDI	1314	QSLLYSNGYNY	1315	LGS	1316	MQARQTPYT	1317
CPA.7.044	GGTFSSSA	1318	IIPIYGIT	1319	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1320	ESVTTF	1321	DAS	1322	HQHTNWPLT	1323
CPA.7.045	GYTLTELS	1324	FDPEDGET	1325	ATEVGYCSGGSCYISYYYGMDV	1326	QSLLYRNGHNF	1327	LGS	1328	MQALQTPPT	1329
CPA.7.046	GGTFSSSA	1330	IIPIYGIT	1331	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1332	QTMNNY	1333	DAS	1334	QQYGDWLPIT	1335

도면63d

명칭	Hcdr1	서열번호	Hcdr2	서열번호	Hcdr3	서열번호	Lcdr1	서열번호	Lcdr2	서열번호	Lcdr3	서열번호
CPA.7.047	GYTLTELS	1336	FDPEDGET	1337	ATAFPEATISYYYYMDV	1338	QSLLYRNGYNY	1339	WGS	1340	MQAVQNPPT	1341
CPA.7.049	GGTFSSSA	1342	IIPIYGIT	1343	ARDDTARRVRGVPYYYYYAMDV	1344	RSLLDSDDGNTH	1345	SLS	1346	MQRKEFPLT	1347
CPA.7.050	GGTFSSYA	1348	IIPIFGTA	1349	ARGPWYYDSSGYSSYAYYMDV	1350	QSLLHSDGYNY	1351	LGS	1352	MQALHTPGVT	1353

도면64a

질환	CD8A	CD4	CD3G	PD-1
신장 투명 세포 암종	0.89	0.75	0.83	0.9
육종	0.87	0.64	0.88	0.82
간세포암종	0.86	0.6	0.78	0.63
피부 흑색종	0.86	0.77	0.87	0.89
두경부 편평세포 암종	0.85	0.72	0.82	0.86
유방 침습성 암종	0.84	0.67	0.81	0.85
고환 생식 세포 종양	0.84	0.66	0.88	0.84
위 선암종	0.8	0.66	0.78	0.78
중피종	0.79	0.63	0.8	0.67
갑상선 암종	0.79	0.72	0.87	0.83
폐 편평세포 암종	0.78	0.65	0.77	0.81
신장 혐색소세포	0.77	0.6	0.7	0.71
췌장 선암종	0.77	0.57	0.76	0.8
직장 선암종	0.77	0.69	0.68	0.72
자궁내막 암종	0.77	0.68	0.75	0.7

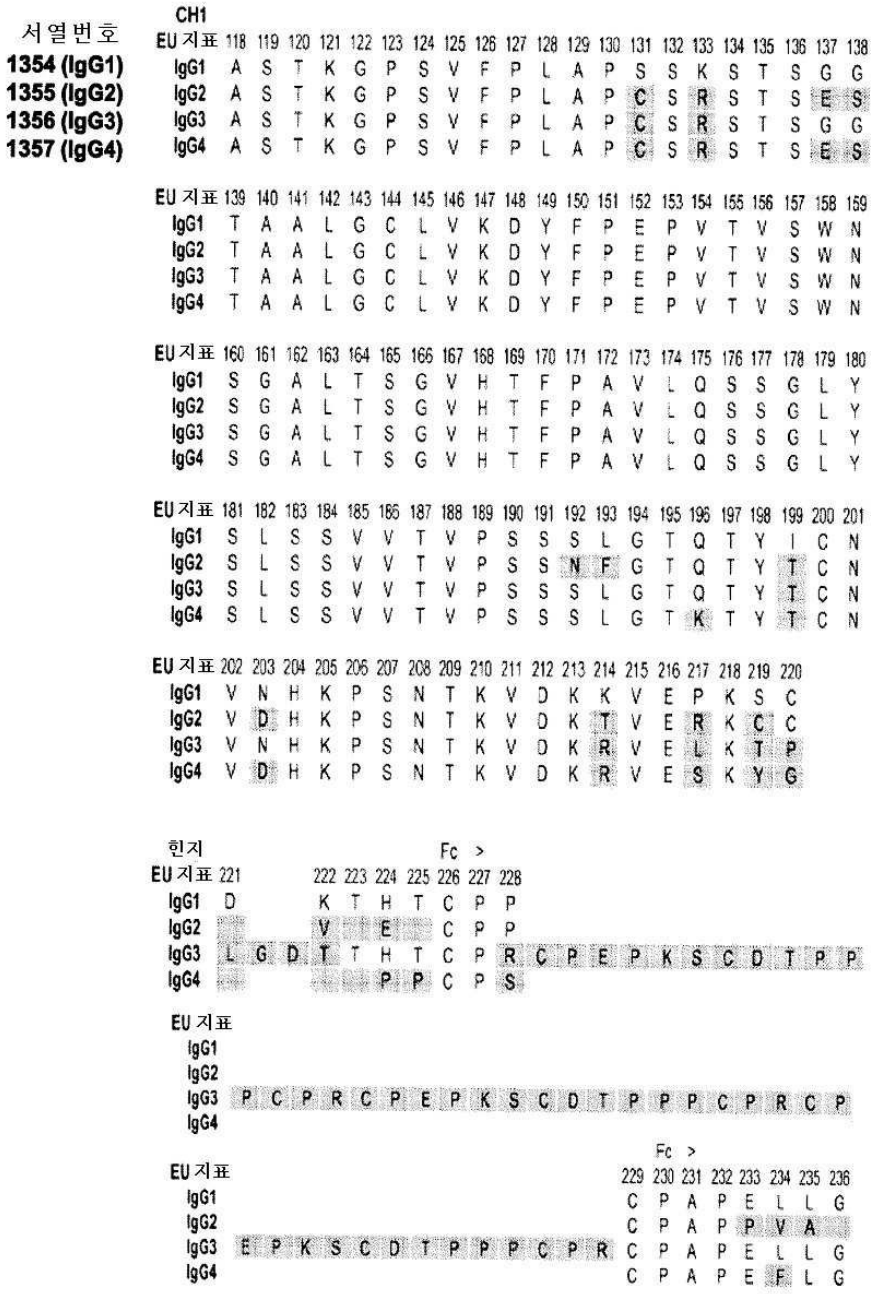
도면64b

방광 요로 상피 암종	0.76	0.68	0.81	0.82
폐 선암종	0.76	0.52	0.74	0.77
전립선 선암종	0.76	0.73	0.72	0.76
자궁 편평 세포 암종 및 자궁경내 선암종	0.74	0.64	0.76	0.7
결장 선암종	0.74	0.71	0.75	0.67
신장 콩팥유두 세포 암종	0.69	0.51	0.66	0.61
자궁 암육종	0.69	0.4	0.59	0.58
난소 장액성 낭선암종	0.67	0.64	0.66	0.6
식도암종	0.63	0.57	0.66	0.65
급성 골수성 백혈병	0.58	-0.15	0.56	0.29
갈색세포종 및 부신경절종	0.57	0.33	0.42	0.49
부신피질 암종	0.55	0.49	0.66	0.64

도면65

항체	아이소타입	컨쥬게이팅됨	제조업자	카탈로그 번호	농도 (ug/ul)	염색 농도
항-인간 PVRIG - CPA.7.021	인간 IgG2	AF-647	컴퓨겐	CPA.7.021	0.2	7.5 ug/ml
인간 IgG2 아이소타입 대조군	인간 IgG2	AF-647	컴퓨겐		0.2	7.5 ug/ml
항-CD4	mIgG1	FITC	바이오레전드	300506	0.4	4 ug/ml
항-CD8	mIgG1	FITC	바이오레전드	300906	0.15	1.5 ug/ml
항-CD137	mIgG1	PE	바이오레전드	309804	0.2	2 ug/ml
항-PD1	mIgG1	APC-cy7	바이오레전드	329922	0.2	4 ug/ml
아이소타입 대조군	mIgG1	PE	바이오레전드	400112	0.4	2 ug/ml
아이소타입 대조군	mIgG1	APC-cy7	바이오레전드	400128	0.2	4 ug/ml

도면66a


서열번호
1354 (IgG1)
1355 (IgG2)
1356 (IgG3)
1357 (IgG4)
CH1
EU 지표 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138
IgG1 A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G
IgG2 A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S
IgG3 A S T K G P S V F P L A P C S R S T S G G
IgG4 A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S
EU 지표 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159
IgG1 T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N
IgG2 T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N
IgG3 T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N
IgG4 T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N
EU 지표 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180
IgG1 S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y
IgG2 S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y
IgG3 S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y
IgG4 S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y
EU 지표 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201
IgG1 S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N
IgG2 S L S S V V T V P S S N F G T Q T Y T C N
IgG3 S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y T C N
IgG4 S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N
EU 지표 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220
IgG1 V N H K P S N T K V D K K V E P K S C
IgG2 V D H K P S N T K V D K T V E R K C C
IgG3 V N H K P S N T K V D K R V E L K T P
IgG4 V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G
힌지
Fc >
EU 지표 221 222 223 224 225 226 227 228
IgG1 D K T H T C P P
IgG2 V E C P P
IgG3 L G D T T H T C P R C P E P K S C D T P P
IgG4 P P C P
EU 지표
IgG1
IgG2
IgG3 P C P R C P E P K S C D T P P P C P R C P
IgG4
Fc >
EU 지표 229 230 231 232 233 234 235 236
IgG1 C P A P E L L G
IgG2 C P A P P V A
IgG3 E P K S C D T P P P C P R C P A P E L L G
IgG4 C P A P E F L G

도면66b

CH2

서열번호	EU 지표	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257
1354 (IgG1)	IgG1	G	P	S	V	F	L	F	P	P	K	P	K	D	T	L	M	I	S	R	T	P
1355 (IgG2)	IgG2	G	P	S	V	F	L	F	P	P	K	P	K	D	T	L	M	I	S	R	T	P
1356 (IgG3)	IgG3	G	P	S	V	F	L	F	P	P	K	P	K	D	T	L	M	I	S	R	T	P
1357 (IgG4)	IgG4	G	P	S	V	F	L	F	P	P	K	P	K	D	T	L	M	I	S	R	T	P

EU 지표	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278
IgG1	E	V	T	C	V	V	V	D	V	S	H	E	D	P	E	V	K	F	N	W	Y
IgG2	E	V	T	C	V	V	V	D	V	S	H	E	D	P	E	V	Q	F	N	W	Y
IgG3	E	V	T	C	V	V	V	D	V	S	H	E	D	P	E	V	Q	F	K	W	Y
IgG4	E	V	T	C	V	V	V	D	V	S	Q	E	D	P	E	V	Q	F	N	W	Y

EU 지표	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299
IgG1	V	D	G	V	E	V	H	N	A	K	T	K	P	R	E	E	Q	Y	N	S	T
IgG2	V	D	G	V	E	V	H	N	A	K	T	K	P	R	E	E	Q	F	N	S	T
IgG3	V	D	G	V	E	V	H	N	A	K	T	K	P	R	E	E	Q	Y	N	S	T
IgG4	V	D	G	V	E	V	H	N	A	K	T	K	P	R	E	E	Q	F	N	S	T

EU 지표	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320
IgG1	Y	R	V	V	S	V	L	T	V	L	H	Q	D	W	L	N	G	K	E	Y	K
IgG2	F	R	V	V	S	V	L	T	V	V	H	Q	D	W	L	N	G	K	E	Y	K
IgG3	F	R	V	V	S	V	L	T	V	L	H	Q	D	W	L	N	G	K	E	Y	K
IgG4	Y	R	V	V	S	V	L	T	V	L	H	Q	D	W	L	N	G	K	E	Y	K

EU 지표	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340
IgG1	C	K	V	S	N	K	A	L	P	A	P	I	E	K	T	I	S	K	A	K
IgG2	C	K	V	S	N	K	G	L	P	A	P	I	E	K	T	I	S	K	T	K
IgG3	C	K	V	S	N	K	A	L	P	A	P	I	E	K	T	I	S	K	T	K
IgG4	C	K	V	S	N	K	G	L	P	S	S	I	E	K	T	I	S	K	A	K

CH3

EU 지표	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361
IgG1	G	Q	P	R	E	P	Q	V	Y	T	L	P	P	S	R	D	E	L	T	K	N
IgG2	G	Q	P	R	E	P	Q	V	Y	T	L	P	P	S	R	E	E	M	T	K	N
IgG3	G	Q	P	R	E	P	Q	V	Y	T	L	P	P	S	R	E	E	M	T	K	N
IgG4	G	Q	P	R	E	P	Q	V	Y	T	L	P	P	S	Q	E	E	M	T	K	N

EU 지표	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382
IgG1	Q	V	S	L	T	C	L	V	K	G	F	Y	P	S	D	I	A	V	E	W	E
IgG2	Q	V	S	L	T	C	L	V	K	G	F	Y	P	S	D	I	A	V	E	W	E
IgG3	Q	V	S	L	T	C	L	V	K	G	F	Y	P	S	D	I	A	V	E	W	E
IgG4	Q	V	S	L	T	C	L	V	K	G	F	Y	P	S	D	I	A	V	E	W	E

EU 지표	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403
IgG1	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	T	P	P	V	L	D	S	D	G	S
IgG2	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	T	P	P	M	L	D	S	D	G	S
IgG3	S	S	G	Q	P	E	N	N	Y	N	T	T	P	P	M	L	D	S	D	G	S
IgG4	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	T	P	P	V	L	D	S	D	G	S

도면66c

서열번호	EU 지표	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424
1354 (IgG1)	IgG1	F	F	L	Y	S	K	L	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F	S
1355 (IgG2)	IgG2	F	F	L	Y	S	K	L	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F	S
1356 (IgG3)	IgG3	F	F	L	Y	S	K	L	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	I	F	S
1357 (IgG4)	IgG4	F	F	L	Y	S	R	L	T	V	D	K	S	R	W	Q	E	G	N	V	F	S

EU 지표	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445
IgG1	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	S	L	S	L	S	P
IgG2	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	S	L	S	L	S	P
IgG3	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	R	F	T	Q	K	S	L	S	L	S	P
IgG4	C	S	V	M	H	E	A	L	H	N	H	Y	T	Q	K	S	L	S	L	S	L

EU 지표	446	447
IgG1	G	K
IgG2	G	K
IgG3	G	K
IgG4	G	K

도면67

PVRIG ECD 단편 A TTLAVLHPERGIRQWAPARQA (서열번호 1358)

PVRIG ECD 단편 B TTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILE (서열번호 1359)

PVRIG ECD 단편 C ARQARWETQSSISLILE (서열번호 1360)

PVRIG ECD 단편 D TFCCKFASFPEGSWEA (서열번호 1361)

PVRIG ECD 단편 E TFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSS (서열번호 1362)

PVRIG ECD 단편 F EATELSSFTIRCGFL (서열번호 1363)

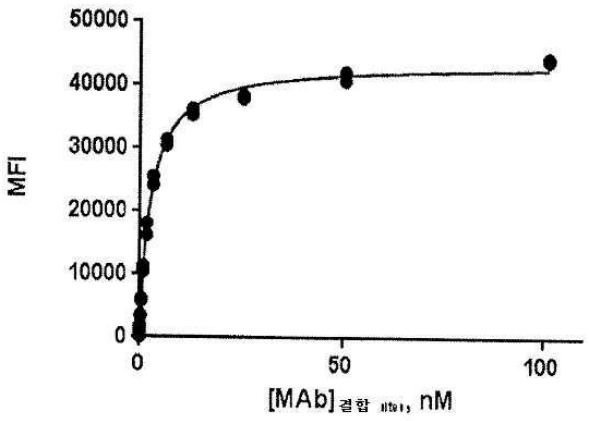
PVRIG ECD 단편 G EVWVQVRMEATELSSFTIRCGF (서열번호 1364)

PVRIG ECD 단편 H FTIRCGFLGSGSISLVTVS (서열번호 1365)

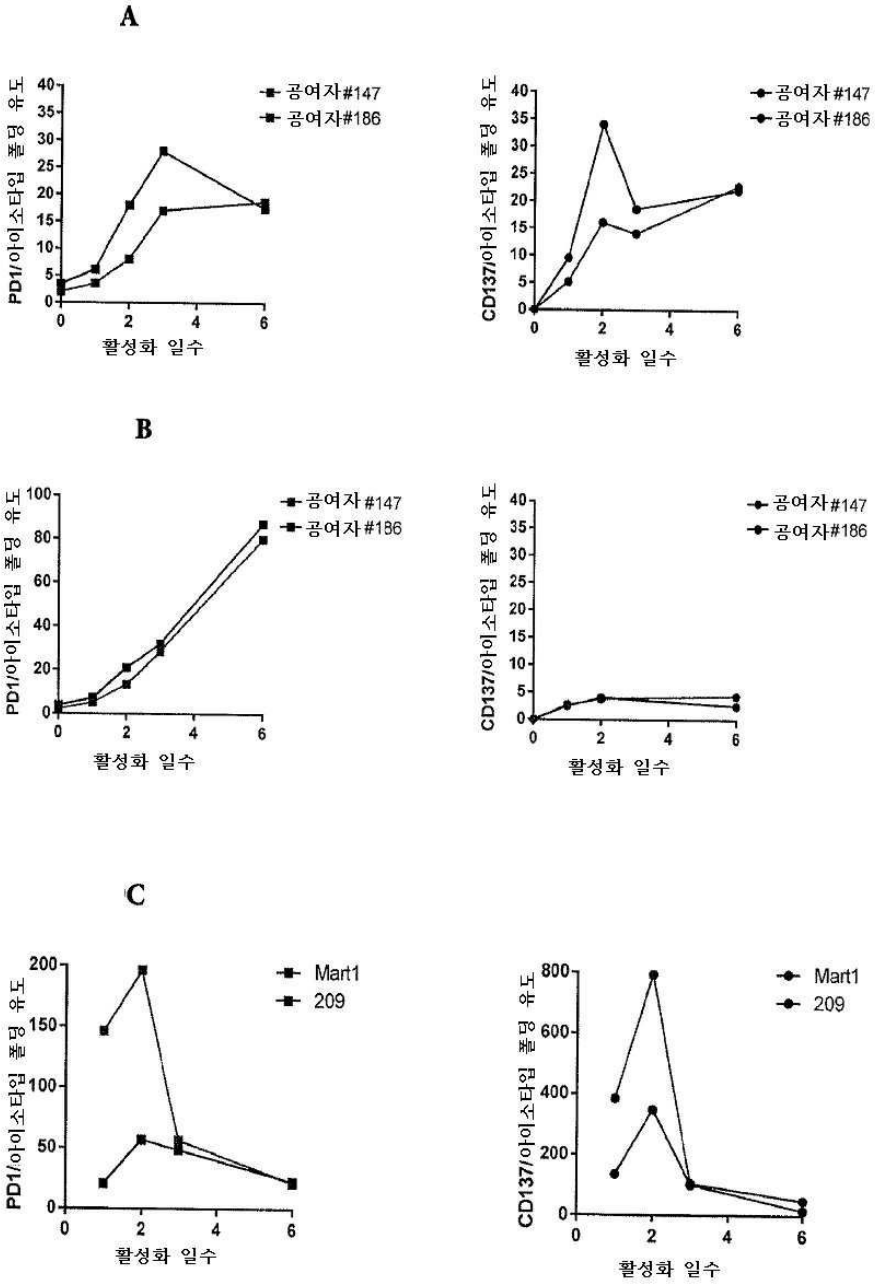
PVRIG ECD 단편 I SISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLH (서열번호 1366)

PVRIG ECD 단편 J SISLILEGSGASSPCANTTFCCKFAS (서열번호 1367)

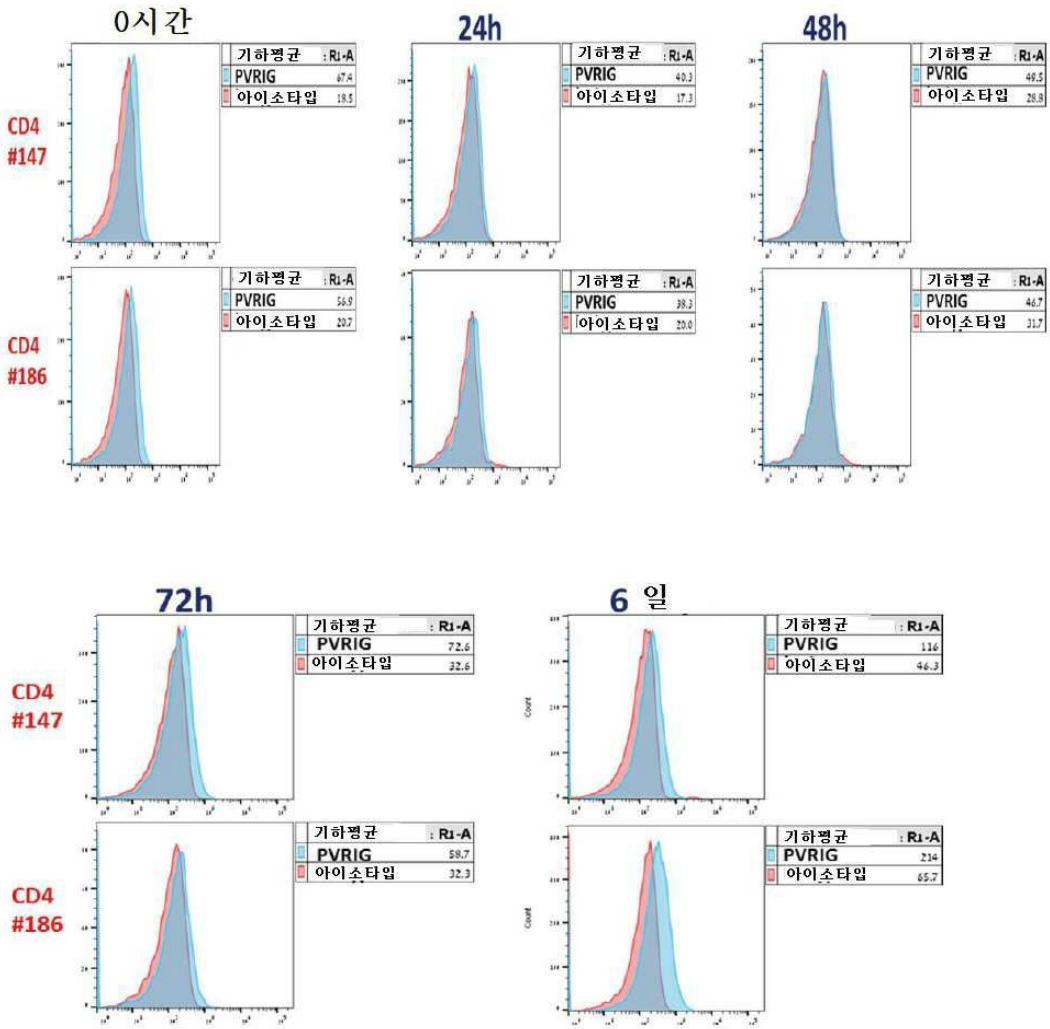
도면68



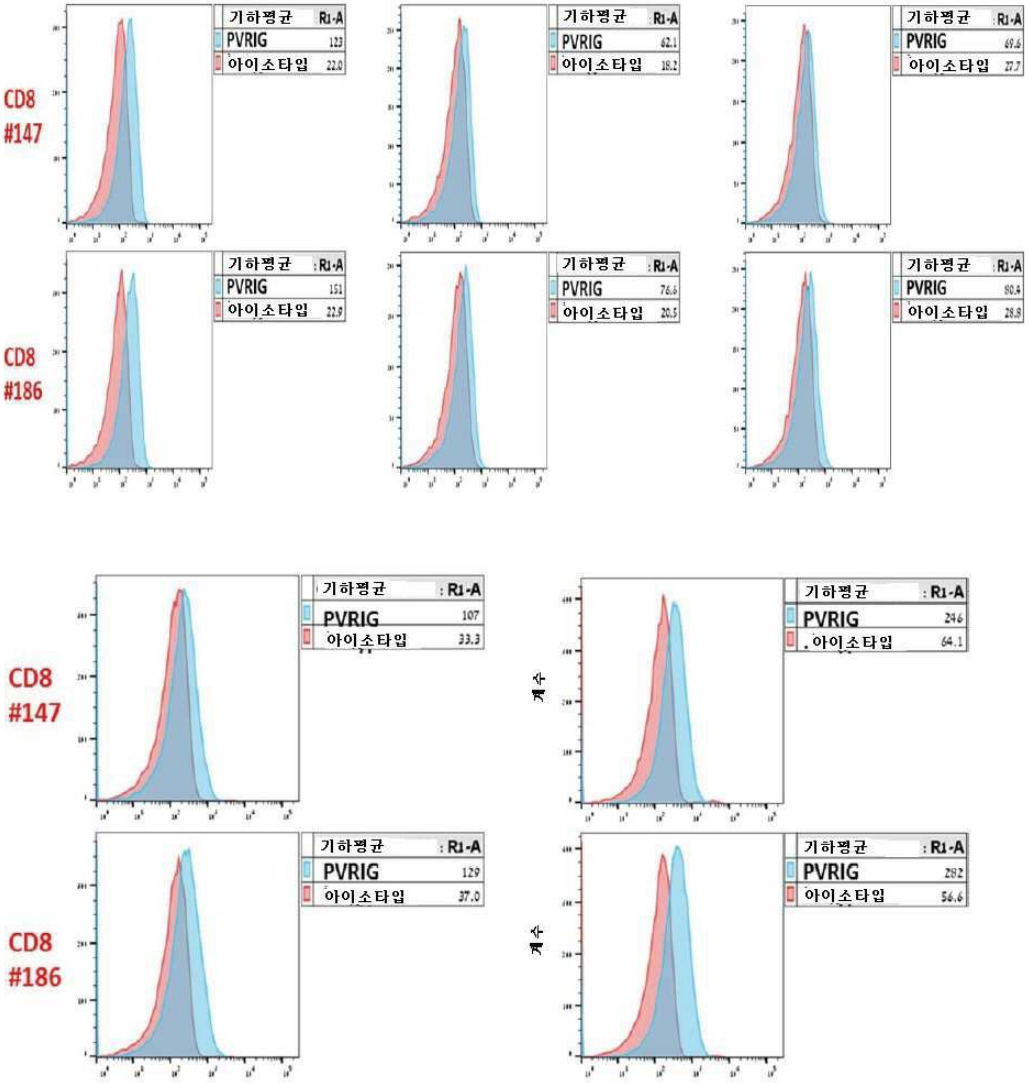
도면69


A
PD1/아이소타입 폴딩 유도
공여자#147
공여자#186
활성화 일수
CD137/아이소타입 폴딩 유도
공여자#147
공여자#186
활성화 일수
B
PD1/아이소타입 폴딩 유도
공여자#147
공여자#186
활성화 일수
CD137/아이소타입 폴딩 유도
공여자#147
공여자#186
활성화 일수
C
PD1/아이소타입 폴딩 유도
Mart1
209
활성화 일수
CD137/아이소타입 폴딩 유도
Mart1
209
활성화 일수

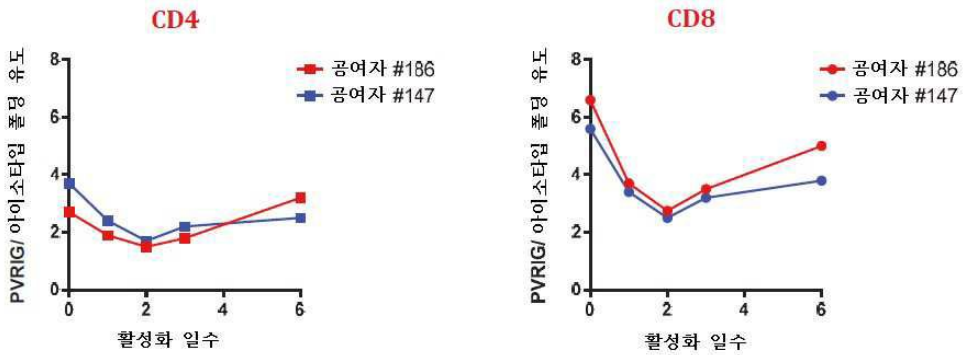
도면70a



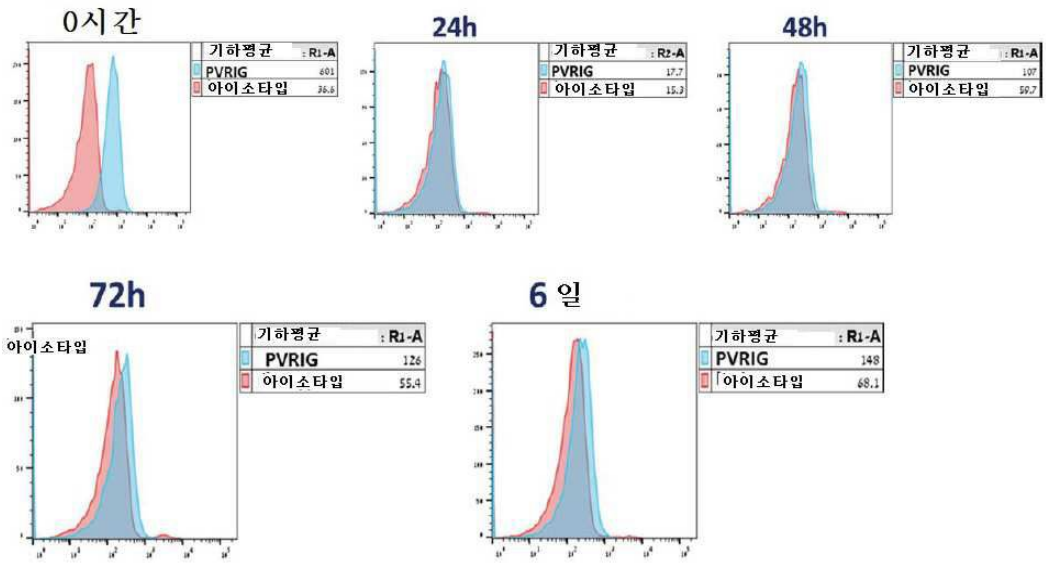
도면70b


CD8
#147
CD8
#186
기하평균
PVRIG
아이소타입
계수

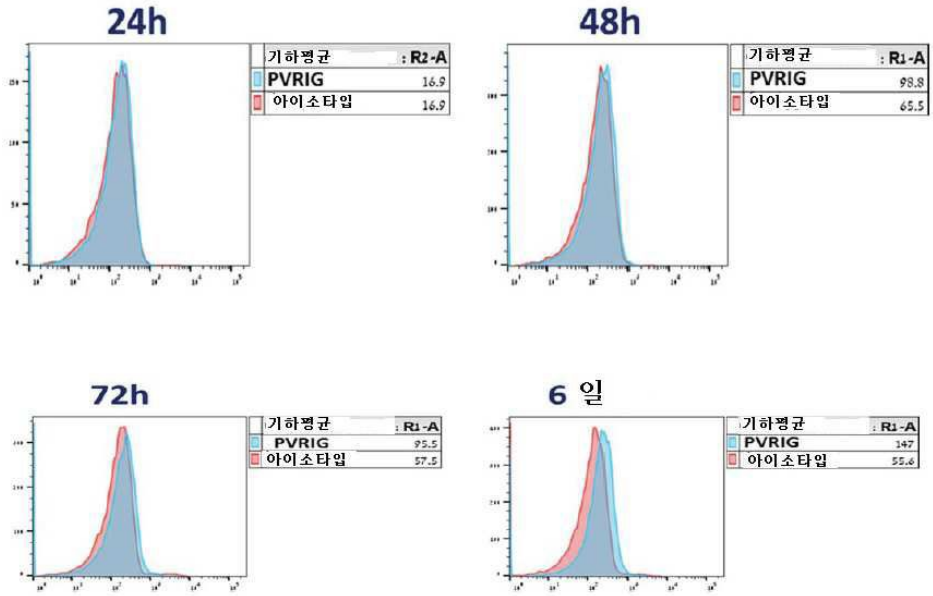
도면70c


CD4
CD8
공여자 #186
공여자 #147
PVRIG/ 아이소타입 폴딩 유도
활성화 일수

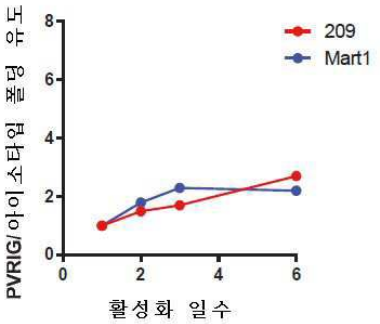
도면71a



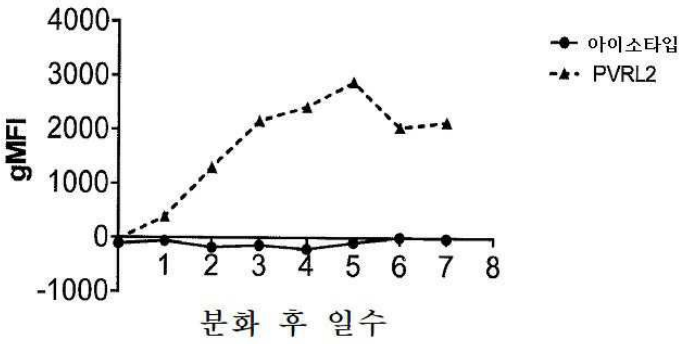
도면71b



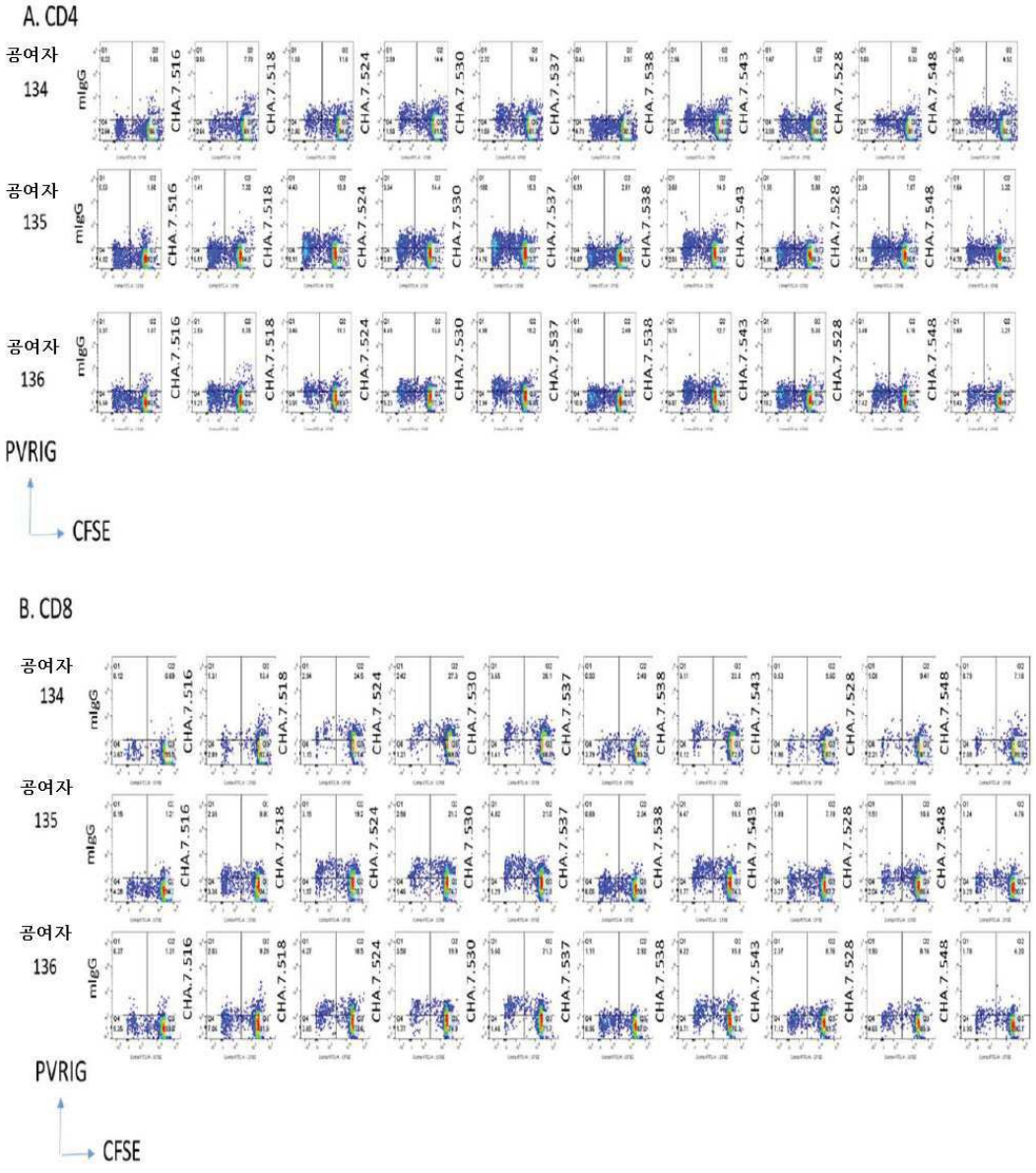
도면71c



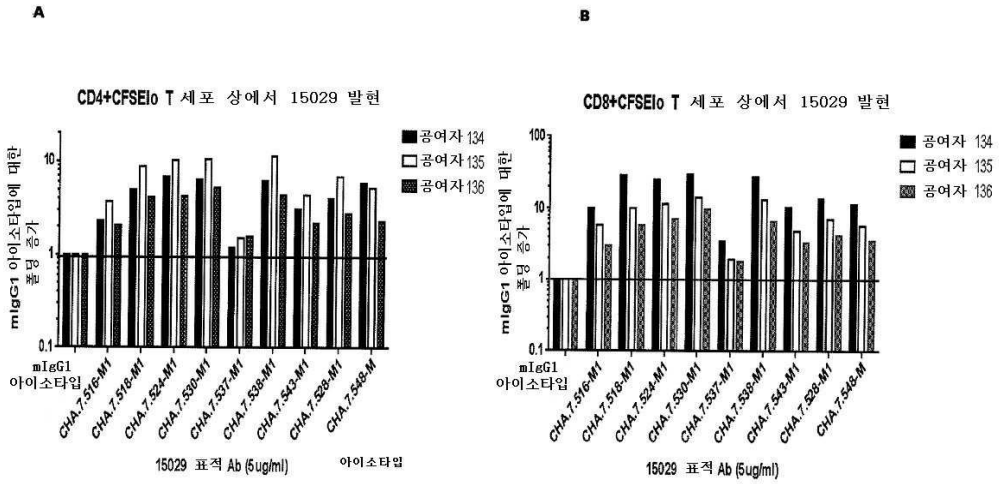
도면72


4000
3000
2000
1000
0
-1000
gMFI
1
2
3
4
5
6
7
8
분화 후 일수
아이소타입
PVRL2

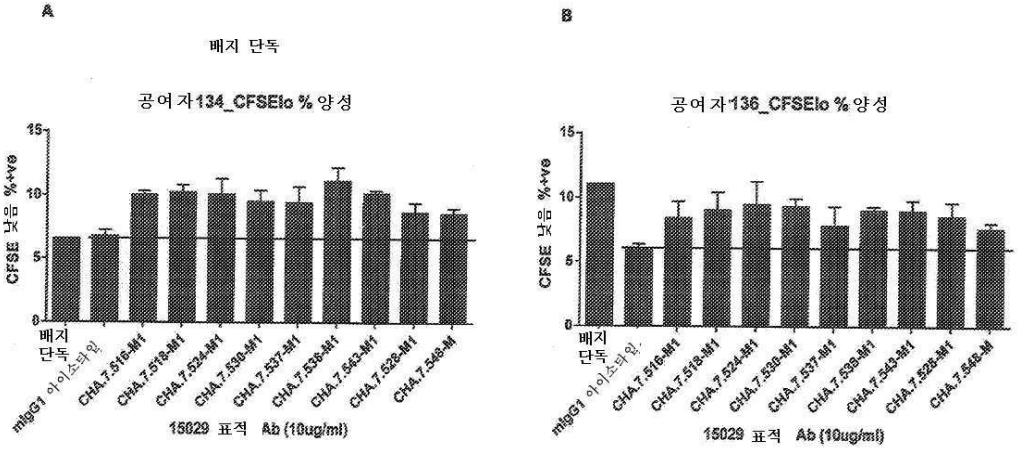
도면73


A. CD4
공여자 134
공여자 135
공여자 136
mIgG
CHA.7.516
CHA.7.518
CHA.7.524
CHA.7.530
CHA.7.537
CHA.7.538
CHA.7.543
CHA.7.528
CHA.7.548
PVRIG
CFSE
B. CD8
공여자 134
공여자 135
공여자 136
mIgG
CHA.7.516
CHA.7.518
CHA.7.524
CHA.7.530
CHA.7.537
CHA.7.538
CHA.7.543
CHA.7.528
CHA.7.548
PVRIG
CFSE

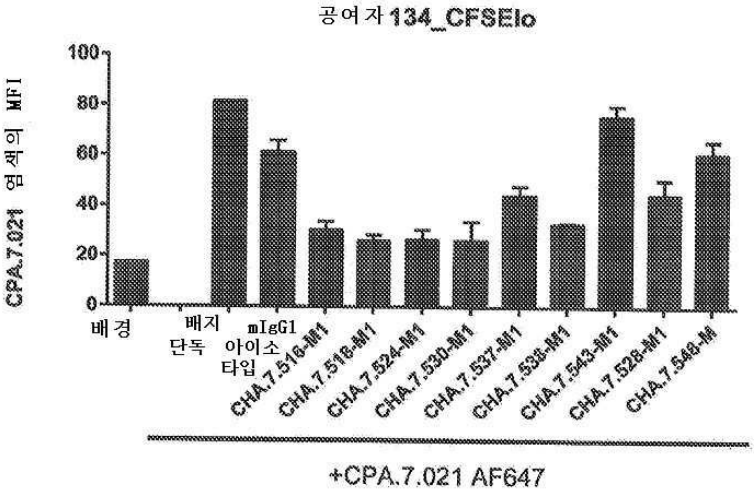
도면74



도면75

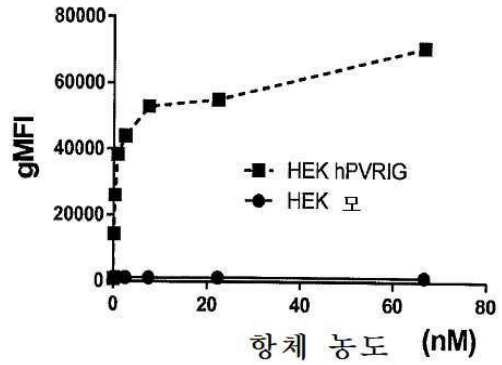


도면76

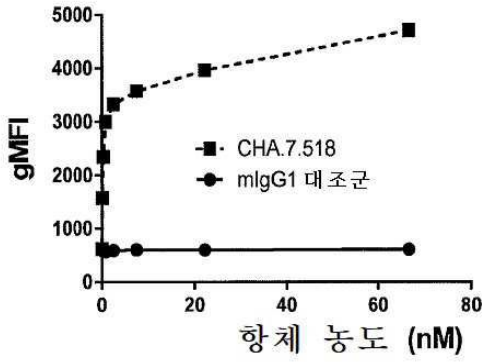


비표지 항체 또는 대조군

도면77


80000
60000
40000
20000
0
gMFI
HEK hPVRIG
HEK 모
0
20
40
60
80
항체 농도 (nM)

도면78


5000
4000
3000
2000
1000
0
gMFI
CHA.7.518
mIgG1 대조군
0
20
40
60
80
항체 농도 (nM)

도면79a

항체 (mIgG)	EC_{50} (HEK OE, nM)	HEK OE/ 모 (3.3ug/ml, gMFIr)	Jurkat (3.3ug/ml, gMFIr)
CHA.7.502	40.18	71.99	6.21
CHA.7.503	1.05	260.98	23.59
CHA.7.506	결합 없음	0.76	결합 없음
CHA.7.508	3.30	45.86	6.50
CHA.7.510	92.81	16.32	4.19
CHA.7.512	52.99	5.12	1.47
CHA.7.514	5.31	49.82	7.67
CHA.7.516	0.79	37.90	5.73
CHA.7.518	0.36	42.24	6.58
CHA.7.520	결합 없음	1.01	결합 없음
CHA.7.522	91.44	10.12	2.99
CHA.7.524	0.46	48.33	7.87
CHA.7.525	3.05	41.86	4.30
CHA.7.526	2.99	47.28	3.98
CHA.7.527	결합 없음	0.98	결합 없음
CHA.7.528	7.31	44.88	6.17
CHA.7.530	0.33	51.14	8.04
CHA.7.534	1.87	43.72	5.05
CHA.7.535	3.67	40.44	2.79
CHA.7.537	2.47	36.61	5.53

도면79b

CHA.7.538	0.52	35.80	7.37
CHA.7.543	0.52	49.81	6.73
CHA.7.544	0.76	42.60	5.68
CHA.7.545	0.76	44.31	6.53
CHA.7.546	0.61	43.14	6.42
CHA.7.547	14.37	10.94	1.02
CHA.7.548	0.27	45.26	7.37
CHA.7.549	2.60	29.71	2.23
CHA.7.550	1.34	27.72	2.10

도면80a

항체 (mIgG)	인간 CD56 int. NK (gMFIr, 10ug/ml)	인간 CD8+ T 세포 (gMFIr, 10ug/ml)	Expi 사이노 OE/모 (gMFIr, 3.3ug/ml)	사이노 NK 세포 (gMFIr, 10ug/ml)	사이노 CD8+ T 세포 (gMFIr, 10ug/ml)
CHA.7.502	1.97	1.41	60.49	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.503	3.15	1.96	106.3	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.506	시험하지 않음	시험하지 않음	0.77	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.508	3.6	4.09	41.49	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.510	3.13	2.73	38.21	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.512	1.30	1.15	8.96	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.514	4.16	5.15	65.20	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.516	4.22	4.09	60.05	1.76	2.09
CHA.7.518	5.08	6.69	83.51	1.92	2.09
CHA.7.520	1.13	1.04	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.522	2.06	1.90	27.24	시험하지 않음	시험하지 않음

도면80b

CHA.7.524	5.50	6.12	66.32	1.78	2.02
CHA.7.525	1.98	1.76	0.85	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.526	2.08	1.71	0.79	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.527	1.16	0.99	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.528	3.08	3.63	12.2	1.21	1.18
CHA.7.530	6.04	6.47	60.80	1.73	1.89
CHA.7.534	2.60	1.96	46.27	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.535	2.24	1.28	0.82	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.537	3.90	3.41	1.55	1.18	1.19
CHA.7.538	6.49	6.17	15.16	1.36	1.45
CHA.7.543	4.48	4.33	0.83	1.35	1.39
CHA.7.544	2.36	2.54	61.09	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.545	2.54	2.82	0.91	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.546	2.75	2.95	0.85	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.547	2.21	1.13	26.65	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.548	3.15	3.35	4.25	1.18	1.09
CHA.7.549	3.05	1.42	1.00	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.550	1.60	1.29	0.90	시험하지 않음	시험하지 않음

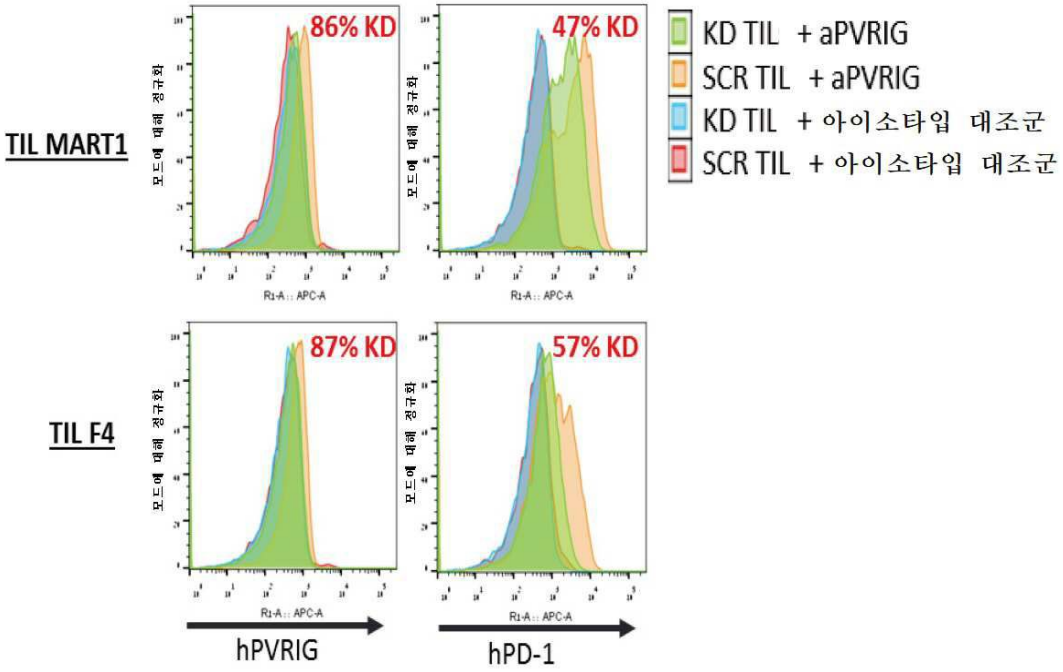
도면81a

항체 (mIgG)	IC_{50} (nM)
CHA.7.502	39.90
CHA.7.503	No IC_{50}
CHA.7.506	31.65
CHA.7.508	37.88
CHA.7.510	55.00
CHA.7.512	839.6
CHA.7.514	38.88
CHA.7.516	33.11
CHA.7.518	23.15
CHA.7.520	619.3
CHA.7.522	50.48
CHA.7.524	30.20
CHA.7.525	85.52
CHA.7.526	58.88
CHA.7.527	No IC_{50}
CHA.7.528	28.88
CHA.7.530	34.56
CHA.7.534	181.4
CHA.7.535	821.1
CHA.7.537	38.95
CHA.7.538	51.87
CHA.7.543	IC_{50} 없음

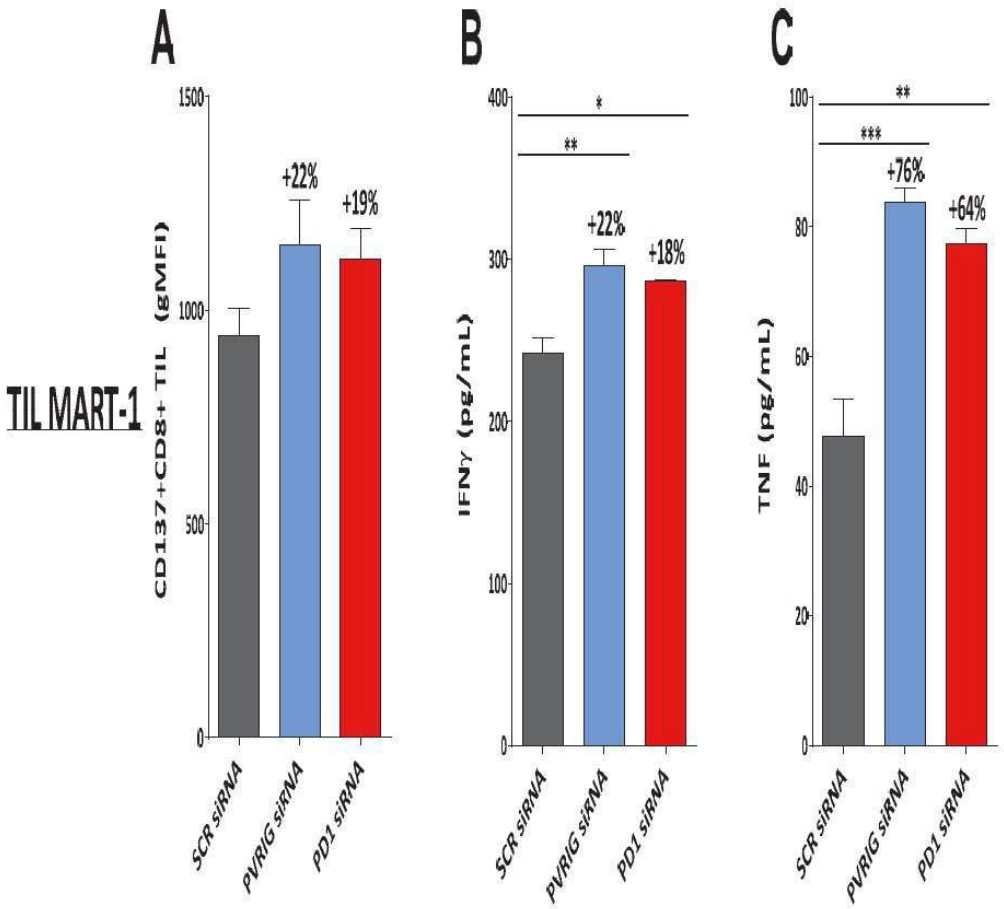
도면81b

CHA.7.544	IC_{50} 없음
CHA.7.545	96.06
CHA.7.546	92.05
CHA.7.547	27.94
CHA.7.548	18.98
CHA.7.549	36.12
CHA.7.550	58.34

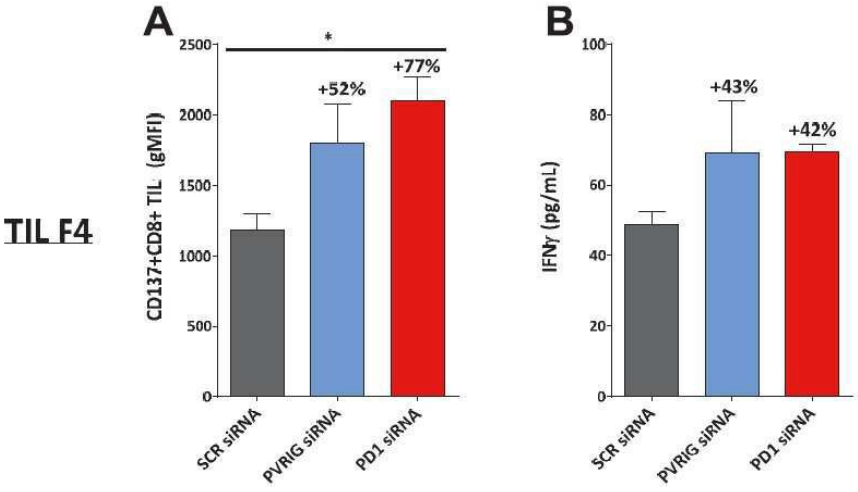
도면82


TIL MART1
86% KD
47% KD
KD TIL + aPVRIG
SCR TIL + aPVRIG
KD TIL + 아이소타입 대조군
SCR TIL + 아이소타입 대조군
TIL F4
87% KD
57% KD
hPVRIG
hPD-1

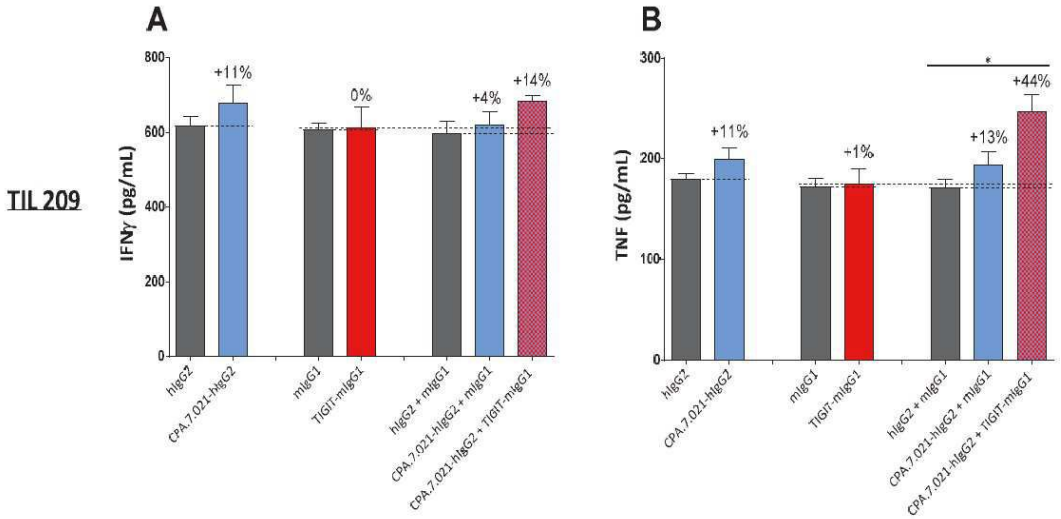
도면83


TIL MART-1
A
B
C
CD137+CD8+ TIL (gMFI)
IFNγ (pg/mL)
TNF (pg/mL)
+22%
+19%
+22%
+18%
+76%
+64%
*
**
***
SCR siRNA
PVRIG siRNA
PD1 siRNA

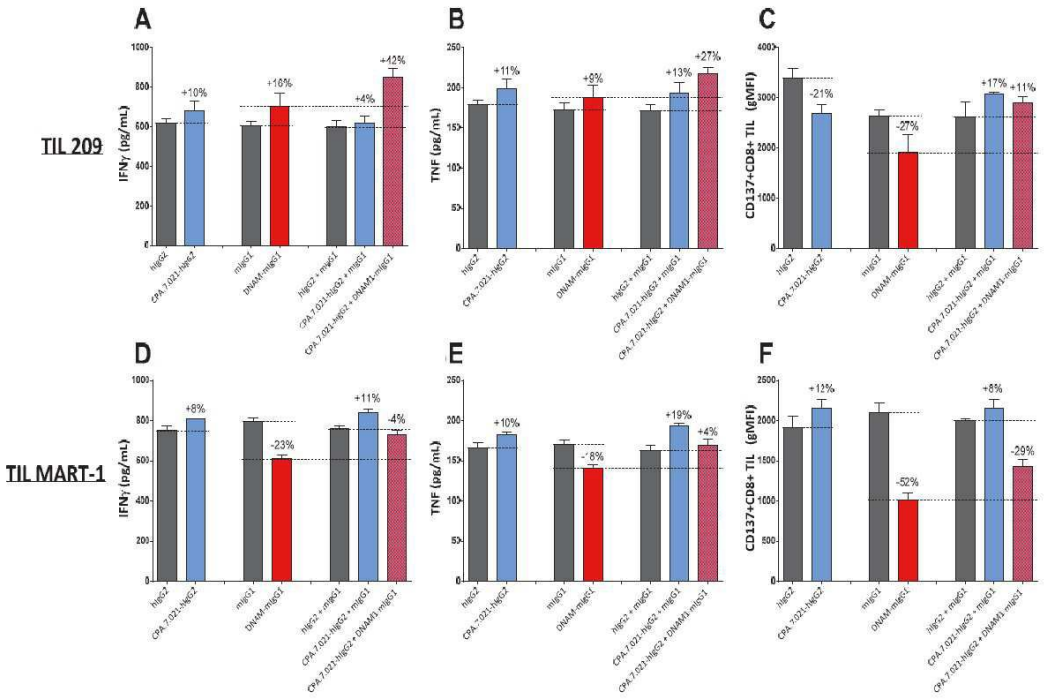
도면84


TIL F4
A
B
CD137+CD8+ TIL (gMFI)
IFNγ (pg/mL)
+52%
+77%
+43%
+42%
*
SCR siRNA
PVRIG siRNA
PD1 siRNA

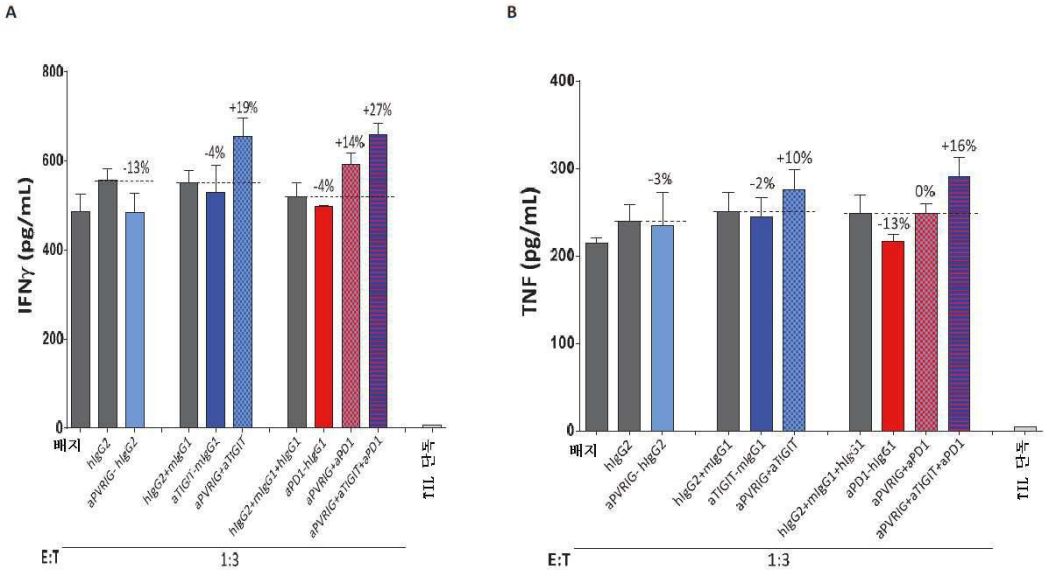
도면85


TIL 209
A
IFNγ (pg/mL)
+11%
0%
+4%
+14%
hIgG2
CPA.7.021-hIgG2
mIgG1
TIGIT-mIgG1
hIgG2 + mIgG1
CPA.7.021-hIgG2 + mIgG1
CPA.7.021-hIgG2 + TIGIT-mIgG1
B
TNF (pg/mL)
+11%
+1%
+13%
+44%
*

도면86


TIL 209
TIL MART-1
A
B
C
D
E
F
IFNγ (pg/mL)
TNF (pg/mL)
CD137+CD8+ TIL (gMFI)
DNAM-mIgG1
CPA.7.021-hIgG2 + DNAM1-mIgG1

도면87



도면88a

CHA.7.518 항체 VH의 인간화된 서열

IMGT IGHV1-46*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열 (AbM CDR 정의)

IGHV1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
(서열번호 1368)

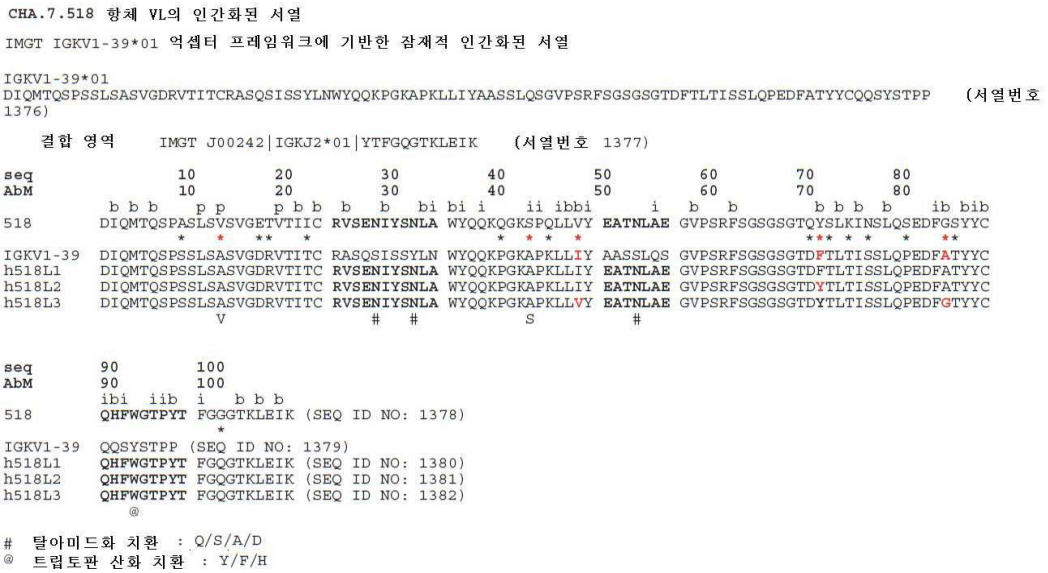
결합 영역 IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1369)

```
seq             10        20        30        40        50        60        70        80        90
AbM             10        20        30        40        50  a     60        70        80  abc   90
       b b b     p     p b b b  b b    b  bi i    i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b     bibibb
518    EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVKQSHGKSLEWIG YIYPYIGGSG YNQKFKSKATLSADNPSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR
       *   *   * **     *                   * ** **   *     *    ***** *** ***  *    *  *   *
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWMG YIYPYIGGSG YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h518H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKAS GYTFTDYNIN WVRQAPGQGLEWIG YIYPYIGGSG YAQKFQGRATLTADNSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
               V                          #                          N

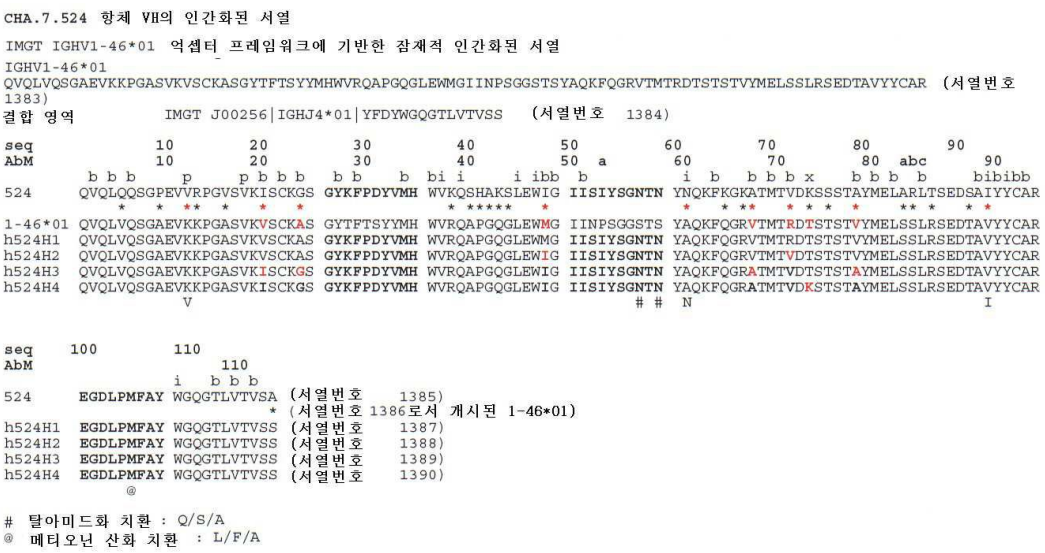
seq    100        110       120
AbM                110
                  i   b b b
518    EDKTARNAMDY WGQGTPVTVSS (서열번호 1370)
                   *           (서열번호 1371로서 개시된 1-46*01)
h518H1 EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (서열번호 1372)
h518H2 EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (서열번호 1373)
h518H3 EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (서열번호 1374)
h518H4 EDKTARNAMDY WGQGTLVTVSS (서열번호 1375)
           #
```

탈아미드화 치환 : Q/S/A

도면88b


CHA.7.518 항체 VL의 인간화된 서열
IMGT IGKV1-39*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열
IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (서열번호 1376)
결합 영역 IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (서열번호 1377)
518 DIQMTQSPASLSVSVGETVTIIC RVSENIYSNLA WYQQKQGKSPQLLVY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYC
IGKV1-39 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h518L2 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC
h518L3 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RVSENIYSNLA WYQQKPGKAPKLLVY EATNLAE GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFGTYYC
518 QHFWGTPYT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 1378)
IGKV1-39 QQSYSTPP (SEQ ID NO: 1379)
h518L1 QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1380)
h518L2 QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1381)
h518L3 QHFWGTPYT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 1382)
탈아미드화 치환 : Q/S/A/D
@ 트립토판 산화 치환 : Y/F/H

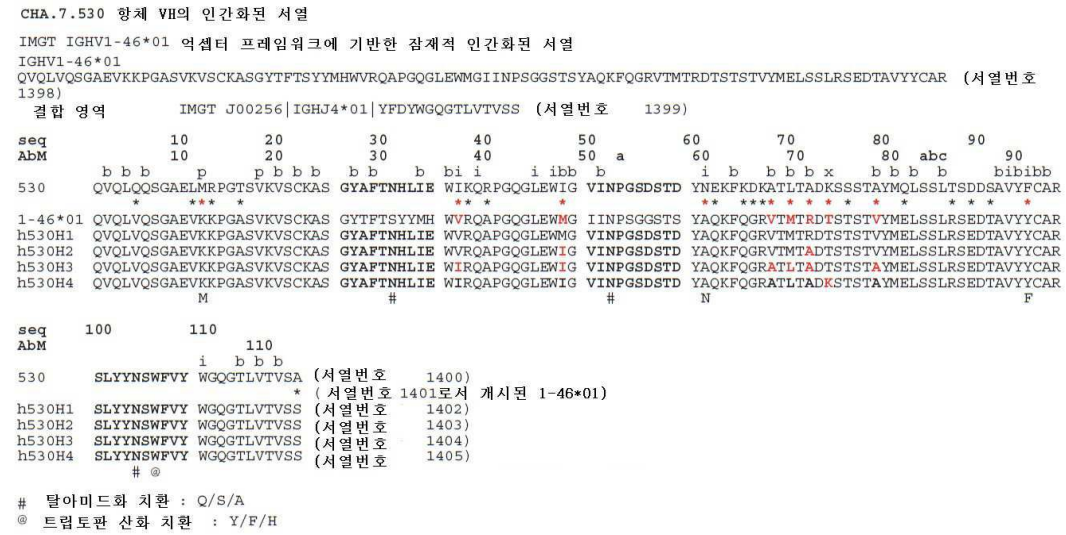
도면88c


CHA.7.524 항체 VH의 인간화된 서열
IMGT IGHV1-46*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호 1383)
결합 영역 IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1384)
524 QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISCKGS GYKFPDYVMH WVKQSHAKSLEWIG IISIYSGNTN YNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAR
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWMG IISIYSGNTN YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN YAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN YAQKFQGRATMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h524H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGS GYKFPDYVMH WVRQAPGQGLEWIG IISIYSGNTN YAQKFQGRATMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
524 EGDLPMFAY WGQGTLVTVSA (서열번호 1385)
(서열번호 1386로서 개시된 1-46*01)
h524H1 EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (서열번호 1387)
h524H2 EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (서열번호 1388)
h524H3 EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (서열번호 1389)
h524H4 EGDLPMFAY WGQGTLVTVSS (서열번호 1390)
탈아미드화 치환 : Q/S/A
@ 메티오닌 산화 치환 : L/F/A

도면88d


CHA.7.524 항체 VL의 인간화된 서열
IMGT IGKV3-11*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열
IGKV3-11*01
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPP (서열번호 1391)
결합 영역 IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (서열번호 1392)
seq 10 20 30 40 50 60 70 80
AbM 10 20 30 40 50 60 70 80
524 QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC NASSSVS-YMY WYQQKPISSPRLLIY DTSNLAS GVPVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEAEDAATYYC
IGKV3-11 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIY DASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L2 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYC
h524L3 EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSC NASSSVS-YMY WYQQKPGQAPRLLIY DTSNLAS GVPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDFAVYYC
seq 90 100
AbM 90 100
524 QQWSSYPLT FGAGTKVEVK (서열번호 1393)
IGKV3-11 QQRSNWPP (서열번호 1394)
h524L1 QQWSSYPLT FGQGTKLEIK (서열번호 1395)
h524L2 QQWSSYPLT FGQGTKLEIK (서열번호 1396)
h524L3 QQWSSYPLT FGQGTKVEIK (서열번호 1397)
탈아미드화 치환 : Q/S/A/D
@ 트립토판 산화 치환 : Y/F/H

도면88e


CHA.7.530 항체 VH의 인간화된 서열
IMGT IGHV1-46*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호 1398)
결합 영역 IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1399)
seq 10 20 30 40 50 60 70 80 90
AbM 10 20 30 40 50 a 60 70 80 abc 90
530 QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIKQRPGQGLEWIG VINPGSDSTD YNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
1-46*01 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H1 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WVRQAPGQGLEWMG VINPGSDSTD YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H2 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H3 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD YAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h530H4 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNHLIE WIRQAPGQGLEWIG VINPGSDSTD YAQKFQGRATLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
seq 100 110
AbM 110
530 SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSA (서열번호 1400)
(서열번호 1401로서 개시된 1-46*01)
h530H1 SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (서열번호 1402)
h530H2 SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (서열번호 1403)
h530H3 SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (서열번호 1404)
h530H4 SLYYNSWFVY WGQGTLVTVSS (서열번호 1405)
탈아미드화 치환 : Q/S/A
@ 트립토판 산화 치환 : Y/F/H

도면88f

CHA.7.530 항체 VL의 인간화된 서열

IMGT IGKV1-39*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열 (AbM CDR 정의)

IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (서열번호 1406)

결합 영역 IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (서열번호 1407)

```
seq              10        20        30        40        50        60        70        80
AbM              10        20        30        40        50        60        70        80
          b b b    p p     p b b  b   b   bi bi i    ii ibbi      i   b   b        b b b  b    ib bib
530       DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RASENIYSYLA WYQQKRGKSPQLLVY NAKTLVE GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYC
             *      **              *  * * *                                  * * * *       **
IGKV1-39  DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L1    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLIY NAKTLVE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
h530L2    DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASENIYSYLA WYQQKPGKAPKLLVY NAKTLVE GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFGTYYC
                                      #              S       #


seq       90        100
AbM       90        100
          ibi  iib  i   b b b
530       QHHYGTPYT FGGGTKLEIK (서열번호    1408)
                *
IGKV1-39  QQSYSTPP (서열번호    1409)
h530L1    QHHYGTPYT FGQGTKLEIK (서열번호    1410)
h530L2    QHHYGTPYT FGQGTKLEIK (서열번호    1411)
```

탈아미드화 치환 : Q/S/A/D

도면88g

CHA.7.538_1 항체 VH의 인간화된 서열

IMGT IGHV1-46*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열

IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호 1412)

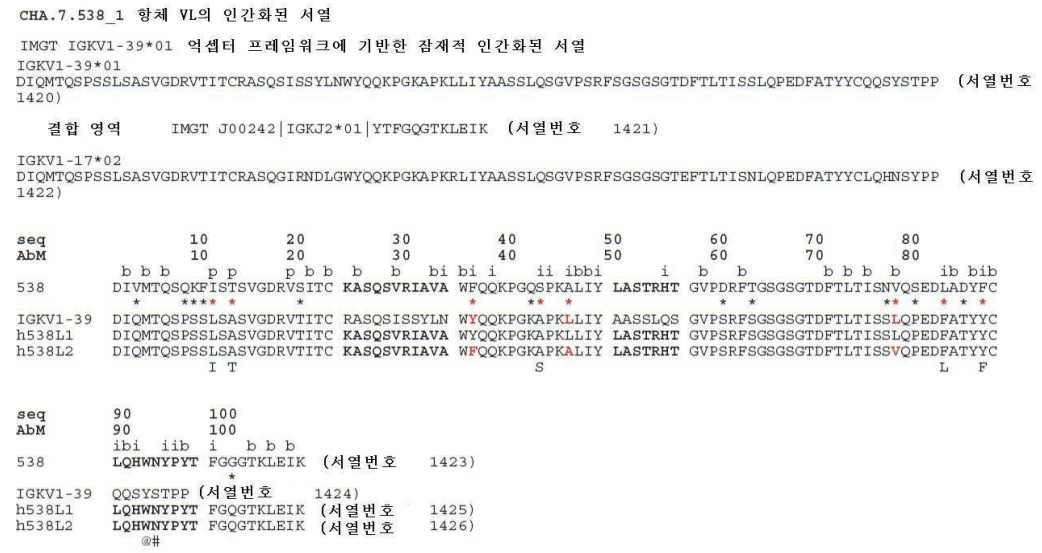
결합 영역 IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1413)

```
seq              10        20        30        40        50        60        70        80        90
AbM              10        20        30        40        50  a     60        70        80  abc       90
         b b b     p     p b b b   b b    b  bi i     i ibb  b          i  b   b b b x    b b b  b     bibibb
538_1    QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVKQRPGQGLEWIG VINPGSGGIY YNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
           *     ***          *              * *       *             **  ***** * * * * *  *  *    * * *  *
1-46*01  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H1  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWMG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H2  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H3  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
h5381H4  QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTS GYAFTNYLIE WVRQAPGQGLEWIG VINPGSGGIY YAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
                  V                    #                   #          N      T                          F


seq    100        110
AbM                110
                  i   b b b
538_1    SETHDTWFAY WGQGTLVTVSA (서열번호    1414)
                          * (서열번호 1415로서 게시된 1-46*01)
h5381H1  SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (서열번호    1416)
h5381H2  SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (서열번호    1417)
h5381H3  SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (서열번호    1418)
h5381H4  SETHDTWFAY WGQGTLVTVSS (서열번호    1419)
            @
```

탈아미드화 치환 : Q/S/A
@ 트립토판 산화 치환 : Y/F/H

도면88h


CHA.7.538_1 항체 VL의 인간화된 서열
IMGT IGKV1-39*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열
IGKV1-39*01
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP (서열번호 1420)
결합 영역 IMGT J00242|IGKJ2*01|YTFGQGTKLEIK (서열번호 1421)
IGKV1-17*02
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCLQHNSYPP (서열번호 1422)
seq
AbM
538
IGKV1-39
h538L1
h538L2
538 LQHWNYPYT FGGGTKLEIK (서열번호 1423)
IGKV1-39 QQSYSTPP (서열번호 1424)
h538L1 LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (서열번호 1425)
h538L2 LQHWNYPYT FGQGTKLEIK (서열번호 1426)
탈아미드화 치환 : Q/S/A/D
@ 트립토판 산화 치환 : Y/F/H

도면88i


CHA.7.538_2 항체 VH의 인간화된 서열
IMGT IGHV1-46*01 억셉터 프레임워크에 기반한 잠재적 인간화된 서열
IGHV1-46*01
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열번호 1427)
결합 영역
IMGT J00256|IGHJ4*01|YFDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1428)
seq
AbM
538_2
1-46*01
h5382H1
h5382H2
h5382H3
538_2 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSA (서열번호 1429)
(서열번호 1430로서 게시된 1-46*01)
h5382H1 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (서열번호 1431)
h5382H2 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (서열번호 1432)
h5382H3 PYYGSSYGFAF WGQGTLVTVSS (서열번호 1433)
탈아미드화 치환 : Q/S/A
@ 트립토판 산화 치환 : Y/F/H

도면89a

인간화된 **CHA.7.518 VH**

h518HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1434)

h518HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTADTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1435)

h518HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRATLTADTSTSTAYM
ELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1436)

h518HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWIGYIYPYIGGSGYAQKFQGRATLTADNSTSTAYM
ELSSLRSEDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS (서열번호 1437)

인간화된 **CHA.7.524 VH**

h524HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWMGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV
YMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1438)

h524HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1439)

h524HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDTSTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1440)

도면89b

h524HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFPDYVMHWVRQAPGQGLEWIGIISIYSGNTNYAQKFQGRATMTVDKSTSTAY
MELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1441)

인간화된 **CHA.7.530 VH**

h530HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSDSTDYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (서열번호 1442)

h530HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRVTMTADTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (서열번호 1443)

h530HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRATLTADTSTSTAYM
ELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (서열번호 1444)

h530HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWIRQAPGQGLEWIGVINPGSDSTDYAQKFQGRATLTADKSTSTAYM
ELSSLRSEDTAVYYCARSLYYNSWFVYWGQGTLVTVSS (서열번호 1445)

인간화된 **CHA.7.538_1 VH**

h5381HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWMGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1446)

h5381HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVY
MELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1447)

도면89c

h5381HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYM
ELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1448)

h5381HH4
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYAFTNYLIEWVRQAPGQGLEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYM
ELSSLRSEDTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS (서열번호 1449)

인간화된 **CHA.7.538_2 VH**
h5382HH1
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV
YMELSSLRSEDTAVYYCARPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (서열번호 1450)

h5382HH2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTV
YMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (서열번호 1451)

h5382HH3
QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWIGDIYPGGGYTNYAQKFQGRATLTADTSTSTA
YMELSSLRSEDTAVYYCASPYYGSSYGFAFWGQGTLVTVSS (서열번호 1452)

인간화된 **CHA.7.518 VL**
h518HL1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (서열번호 1453)

h518HL2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFA
TYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (서열번호 1454)

도면89d

h518HL3
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLVYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF
GTYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK (서열번호 1455)

인간화된 **CHA.7.524 VL**
h524HL1
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY
YCQQWSSYPLTFGQGTKLEIK (서열번호 1456)

h524HL2
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVY
YCQQWSSYPLTFGQGTKLEIK (서열번호 1457)

h524HL2
EIVLTQSPATLSLSPGERVTMSCNASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDTSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSMEPEDFA
VYYCQQWSSYPLTFGQGTKVEIK (서열번호 1458)

인간화된 **CHA.7.530 VL**
h530HL1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQHHYGTPYTFGQGTKLEIK (서열번호 1459)

h530HL2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFG
TYYCQHHYGTPYTFGQGTKLEIK (서열번호 1460)

인간화된 **CHA.7.538_1/538_2 VL**
h538HL1
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWYQQKPGKAPKLLIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (서열번호 1461)

도면89e

h538HL2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPKALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFA
TYYCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK (서열번호 1462)

도면90

인간화된 **CHA.7 VH-VL** 쌍

항체 CHA.7.518		
	VH	VL
ch518	chimVH	chimVL
h518-1	h518HH1	h518HL1 (선택적)
h518-2	h518HH2	h518HL2
h518-3	h518HH3	h518HL2
h518-4	h518HH3	h518HL3
h518-5	h518HH4	h518HL3

항체 CHA.7.524		
	VH	VL
ch524	chimVH	chimVL
h524-1	h524HH1	h524HL1 (선택적)
h524-2	h524HH2	h524HL2
h524-3	h524HH3	h524HL3
h524-4	h524HH4	h524HL3

항체 CHA.7.530		
	VH	VL
ch530	chimVH	chimVL
h530-1	h530HH1	h530HL1 (선택적)
h530-2	h530HH2	h530HL2
h530-3	h530HH3	h530HL1
h530-4	h530HH3	h530HL2
h530-5	h530HH4	h530HL2

항체 CHA.7.538_1		
	VH	VL
ch538.1	chimVH	chimVL
h538.1-1	h538.1HH1	h538.1HL1 (선택적)
h538.1-2	h538.1HH2	h538.1HL2
h538.1-3	h538.1HH3	h538.1HL2
h538.1-4	h538.1HH4	h538.1HL2

항체 CHA.7.538_2		
	VH	VL
ch538.2	chimVH	chimVL
h538.2-1	h538.2HH1	h538.1HL1 (선택적)
h538.2-2	h538.2HH2	h538.1HL2
h538.2-3	h538.2HH3	h538.1HL2

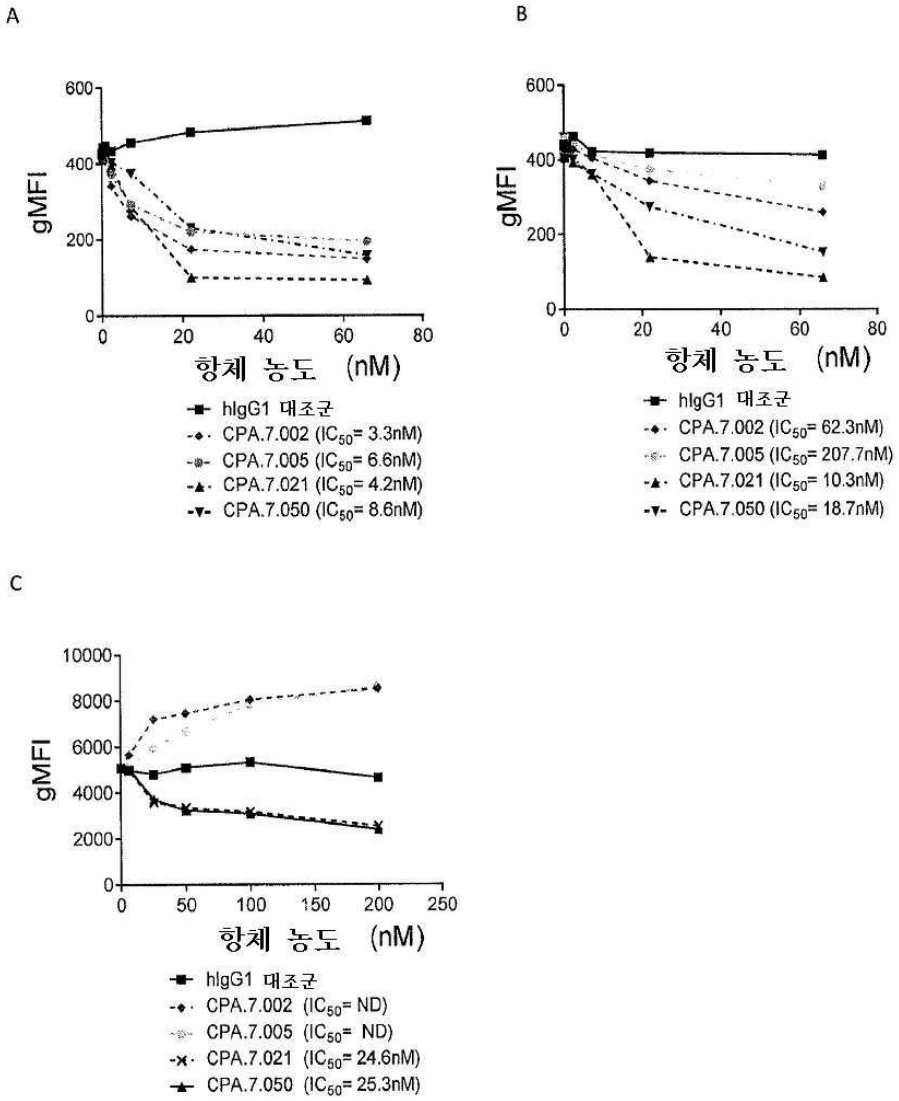
도면91

항체 (mIgG)	인간 CD56 int. NK (gMFIr, 10ug/ml)	인간 CD8+ T 세포 (gMFIr, 10ug/ml)	Expi 사이노 OE/par (gMFIr, 3.3ug/ml)	사이노 NK 세포 (gMFIr, 10ug/ml)	사이노 CD8+ T 세포 (gMFIr, 10ug/ml)
CHA.7.502	1.97	1.41	60.49	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.503	3.15	1.96	106.3	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.506	시험하지 않음	시험하지 않음	0.77	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.508	3.6	4.09	41.49	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.510	3.13	2.73	38.21	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.512	1.30	1.15	8.96	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.514	4.16	5.15	65.20	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.516	4.22	4.09	60.05	1.76	2.09
CHA.7.518	5.08	6.69	83.51	1.92	2.09
CHA.7.520	1.13	1.04	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.522	2.06	1.90	27.24	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.524	5.50	6.12	66.32	1.78	2.02
CHA.7.525	1.98	1.76	0.85	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.526	2.08	1.71	0.79	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.527	1.16	0.99	시험하지 않음	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.528	3.08	3.63	12.2	1.21	1.18
CHA.7.530	6.04	6.47	60.80	1.73	1.89
CHA.7.534	2.60	1.96	46.27	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.535	2.24	1.28	0.82	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.537	3.90	3.41	1.55	1.18	1.19
CHA.7.538	6.49	6.17	15.16	1.36	1.45
CHA.7.543	4.48	4.33	0.83	1.35	1.39
CHA.7.544	2.36	2.54	61.09	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.545	2.54	2.82	0.91	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.546	2.75	2.95	0.85	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.547	2.21	1.13	26.65	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.548	3.15	3.35	4.25	1.18	1.09
CHA.7.549	3.05	1.42	1.00	시험하지 않음	시험하지 않음
CHA.7.550	1.60	1.29	0.90	시험하지 않음	시험하지 않음

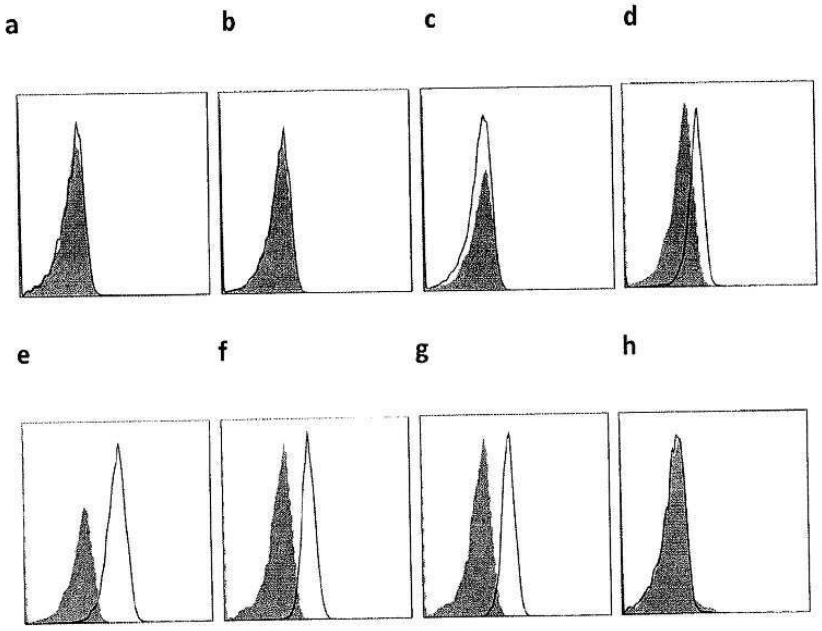
도면92

항체 (mIgG)	IC_{50} (nM)
CHA.7.502	39.90
CHA.7.503	IC_{50} 없음
CHA.7.506	31.65
CHA.7.508	37.88
CHA.7.510	55.00
CHA.7.512	839.6
CHA.7.514	38.88
CHA.7.516	33.11
CHA.7.518	23.15
CHA.7.520	619.3
CHA.7.522	50.48
CHA.7.524	30.20
CHA.7.525	85.52
CHA.7.526	58.88
CHA.7.527	IC_{50} 없음
CHA.7.528	28.88
CHA.7.530	34.56
CHA.7.534	181.4
CHA.7.535	821.1
CHA.7.537	38.95
CHA.7.538	51.87
CHA.7.543	IC_{50} 없음
CHA.7.544	IC_{50} 없음
CHA.7.545	96.06
CHA.7.546	92.05
CHA.7.547	27.94
CHA.7.548	18.98
CHA.7.549	36.12
CHA.7.550	58.34

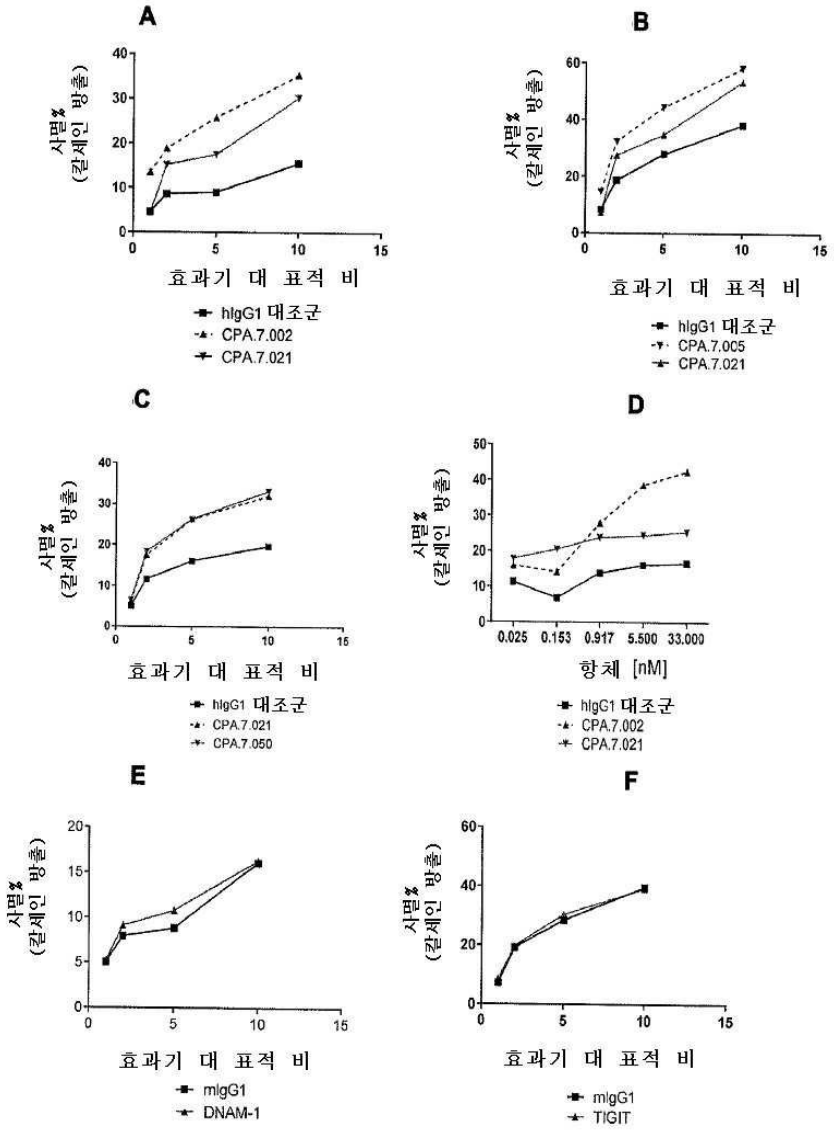
도면93


A
600
400
200
0
gMFI
0
20
40
60
80
항체 농도 (nM)
hIgG1 대조군
CPA.7.002 (IC50= 3.3nM)
CPA.7.005 (IC50= 6.6nM)
CPA.7.021 (IC50= 4.2nM)
CPA.7.050 (IC50= 8.6nM)
B
600
400
200
0
gMFI
0
20
40
60
80
항체 농도 (nM)
hIgG1 대조군
CPA.7.002 (IC50= 62.3nM)
CPA.7.005 (IC50= 207.7nM)
CPA.7.021 (IC50= 10.3nM)
CPA.7.050 (IC50= 18.7nM)
C
10000
8000
6000
4000
2000
0
gMFI
0
50
100
150
200
250
항체 농도 (nM)
hIgG1 대조군
CPA.7.002 (IC50= ND)
CPA.7.005 (IC50= ND)
CPA.7.021 (IC50= 24.6nM)
CPA.7.050 (IC50= 25.3nM)

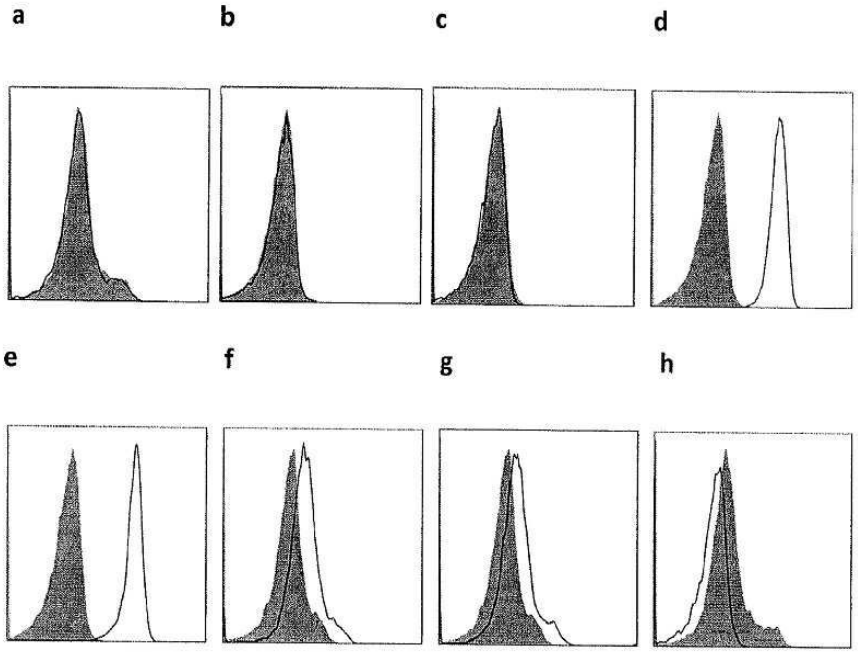
도면94



도면95

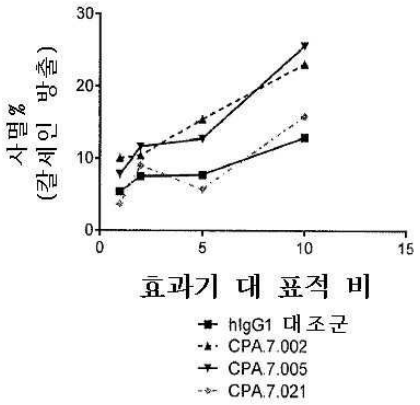

A
사멸%
(칼세인 방출)
효과기 대 표적 비
hIgG1 대조군
CPA.7.002
CPA.7.021
B
사멸%
(칼세인 방출)
효과기 대 표적 비
hIgG1 대조군
CPA.7.005
CPA.7.021
C
사멸%
(칼세인 방출)
효과기 대 표적 비
hIgG1 대조군
CPA.7.021
CPA.7.050
D
사멸%
(칼세인 방출)
0.025 0.153 0.917 5.500 33.000
항체 [nM]
hIgG1 대조군
CPA.7.002
CPA.7.021
E
사멸%
(칼세인 방출)
효과기 대 표적 비
mIgG1
DNAM-1
F
사멸%
(칼세인 방출)
효과기 대 표적 비
mIgG1
TIGIT

도면96

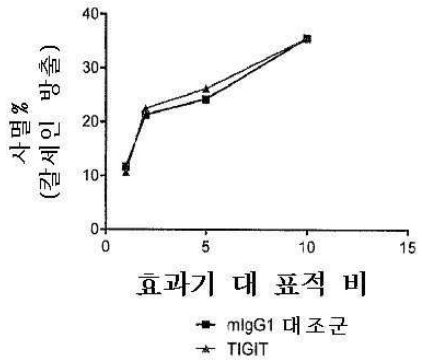

a
b
c
d
e
f
g
h

도면97

A


사멸%
(칼세인 방출)
30
20
10
0
0
5
10
15
효과기 대 표적 비
hIgG1 대조군
CPA.7.002
CPA.7.005
CPA.7.021

B


사멸%
(칼세인 방출)
40
30
20
10
0
0
5
10
15
효과기 대 표적 비
mIgG1 대조군
TIGIT

도면98

항체 (hIgG1)	분석 순열 및 배향	IC_{50} (nM)
CPA.7.002	HEK + PVRIG Fc (P)	3.3
	HEK + PVRIG Fc (NP)	62.3
	HEK hPVRIG + PVRL2 Fc	증가된 결합
CPA.7.005	HEK + PVRIG Fc (P)	6.6
	HEK + PVRIG Fc (NP)	207.7
	HEK hPVRIG + PVRL2 Fc	증가된 결합
CPA.7.021	HEK + PVRIG Fc (P)	4.2
	HEK + PVRIG Fc (NP)	10.3
	HEK hPVRIG + PVRL2 Fc	24.6
CPA.7.036	HEK + PVRIG Fc (P)	6.9
	HEK + PVRIG Fc (NP)	10.9
CPA.7.037	HEK + PVRIG Fc (P)	6.5
	HEK + PVRIG Fc (NP)	19.1
CPA.7.038	HEK + PVRIG Fc (P)	3.5
	HEK + PVRIG Fc (NP)	6.7
CPA.7.039	HEK + PVRIG Fc (P)	14.0
	HEK + PVRIG Fc (NP)	32.7
CPA.7.041	HEK + PVRIG Fc (P)	5.8
	HEK + PVRIG Fc (NP)	16.2
CPA.7.042	HEK + PVRIG Fc (P)	3.6
	HEK + PVRIG Fc (NP)	8.3
CPA.7.050	HEK + PVRIG Fc (P)	8.6
	HEK + PVRIG Fc (NP)	18.7
	HEKhPVRIG + PVRL2 Fc	25.3

도면99

항체 (hIgG1)	표적 세포주	대조군에 대한 세포독성의 배수 변화
CPA.7.002	Reh	2.9
	MOLM-13	1.9
CPA.7.005	Reh	1.6
	MOLM-13	1.6
CPA.7.021	Reh	1.9
	MOLM-13	0.7
CPA.7.036	Reh	0.9
CPA.7.037	Reh	1.1
CPA.7.038	Reh	0.8
CPA.7.041	Reh	0.7
CPA.7.042	Reh	0.7
CPA.7.050	Reh	1.6
TIGIT	Reh	1.1
	MOLM-13	1.1
DNAM-1	Reh	1.2

도면100

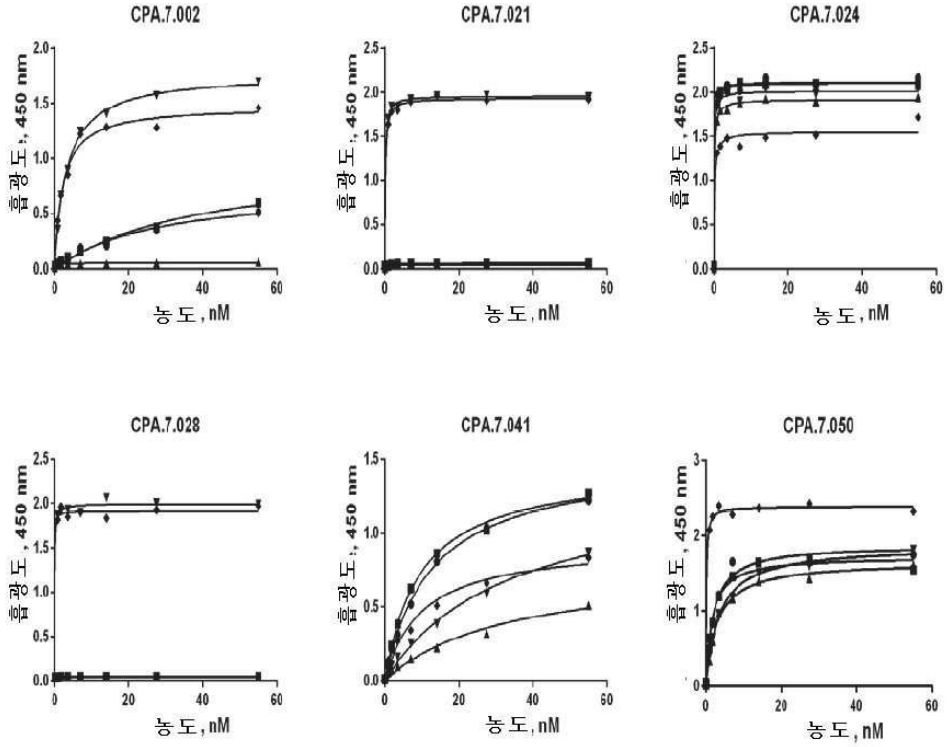
```
NP_076975.2-호모사피엔스          TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQW
XP_005549281.1-필리핀 원숭이      TPEVWVQVQMEATELSSFTVHCGFLGPGSISLVTVSWGGPDGAGGTKLAVLHPELGTRQW
XP_003732227.1-비단 마모셋        TPEVWVQVQMKATELSSFIVHCGFLGSGSISLVTVSWGGPDGAGGTRLAVLHPELGTRQW
XP_001103603.1-맹골원숭이         TPEVWVQVQMEATELSSFTVHCGFLGPGSISLVTVSWGGPDGAGGTKLAVLHPELGTRQW
                                  ********:*:******* ::***** ************:***** ******* * ***

NP_076975.2-호모사피엔스          APARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSA
XP_005549281.1-필리핀 원숭이      APARQARWETQSSISLALEDSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWESCGSLPPSSDPGLSA
XP_003732227.1-비단 마모셋        APAHQARWETQSSISLVLEEPGASSPSANTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSA
XP_001103603.1-맹골원숭이         APARQARWETQSSISLALEDSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWESCGSLPPSSDPGLSA
                                  ***:************ **  ***** ******************:**************

NP_076975.2-호모사피엔스          PPTPAPILRAD
XP_005549281.1-필리핀 원숭이      PPTPVPILRAD
XP_003732227.1-비단 마모셋        PIL-----RAD
XP_001103603.1-맹골원숭이         PPTPVPILRAD
                                  *     ***
```

나타낸 순서대로 각각 서열번호 1463 내지 1466

도면101



도면102

mAb	사이노 교차반응성	에피토프 빈	에피토프 그룹
CPA.7.002	+	1	2
CPA.7.021	-	1	1
CPA.7.024	+++	1	3
CPA.7.028	-	1	1
CPA.7.041	++	1	2
CPA.7.050	+++	4	3

도면103ae

A

>PVRIG_NP_076975 인간_WT_ECD(SP없음)의 서열 _ 41 내지 171 서열번호 1467

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGLSAPPTPAPILRAD

B

>PVRIG_NP_076975_from_인간_WT_ECD(SP 있음)의 서열 21 내지 171 서열번호 1468

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCA
NTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRAD

C

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 서열 _ 43_내지_146_ 서열번호 1469

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

D

>PVRIG_스플라이스_변이체 _P6 서열번호 1470

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCA
NTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHR

E

>PVRIG_ 스플라이스_변이체_P8 서열번호 1471

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCA
NTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSVPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFDCGYLLHLLCRQKHRPAPRLQPSHTSS

도면103fj

F

>PVRIG_ 스플라이스_변이체_P4 서열번호 1472

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRWLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQA
SQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

G

>PVRIG_스플라이스_변이체_P7 서열번호 1473

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQASQAALHVPYATINTSCRPATLDT
AHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

H

>PVRIG_ 스플라이스_변이체_P14 서열번호 1474

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGLSVPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFDCGYLLHLLCRQKHRPAPRLQPSHTSS

I

>PVRIG_ 스플라이스_변이체_P3 서열번호 1475

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCA
NTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGGAGARGPGGQGGARELATHLILVSVPRALCPADSCPHSAGRPGRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

J

>PVRIG_ 스플라이스_변이체_P10 서열번호 1476

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGAQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSW
KALGPAAPAPTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPD
PRGPRAMEGPLGVR

도면103ko

K

>PVRIG_스플라이스_변이체_P13 서열번호 1477

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCA
NTTFCCKFASFPGCSSRPLCHYQHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPHPRCTPAPGPCRLGLHTHPCTWQLCLC

L

>PVRIG_스플라이스_변이체 P3_ECD 서열번호 1478

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGGAGARGPGGQGGARELATHLILVSVPRALCPADSCPHSAGRPGRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

M

>PVRIG_스플라이스_변이체 P10_ECD 서열번호 1479

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGAQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRPS
QAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

N

>PVRIG_ 스플라이스_변이체 P13_ECD 서열번호 1480

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPGCSSRPLCHY
QHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPHPRCTPAPGPCRLGLHTHPCTWQLCLC

O

>PVRIG_ 스플라이스_변이체 P3_ECD 서열번호 1481

GAGARGPGGQGGARELATHLILVSVPRALCPADSCPHSAGRPGRDLGGLRSPPLWLCLPPSSAAPT

도면103pt

P

>PVRIG_스플라이스_변이체_P10_ECD_모두 독특 서열번호 1482

AQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRPSQAALHVPYATINTSCRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIP
ARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVR

Q

>PVRIG_스플라이스_변이체_P10_ECD_세포내 없이_독특 서열번호 1483

AQISPRGPKIGGPPCPRPGPAGKPRAASLSSWKALGPAAPAPTPPSAASLRP

R

>PVRIG_스플라이스_변이체_P13_ECD_독특 서열번호 1484

GCSSRPLCHYQHQLPPSYFGHSSPPWGAVLVGVTPHPRCTPAPGPCRLGLHTHPCTWQLCLC

S

>PVRIG_NP_076975_ ECD의(SP_없음) 41 내지 169 서열번호 1485

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGLSAPPTPAPILR

T

>PVRIG_NP_076975_ ECD의(SP_없음) 41 내지 170 서열번호 1486

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGLSAPPTPAPILRA

도면103uy

U

>PVRIG_NP_076975_ ECD의(SP 없음) 41 내지 172 변이 서열번호 1487

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGLSAPPTPAPILRADL

V

>PVRIG_NP_076975_ ECD의(SP 없음) 41 내지 173 변이 서열번호 1488

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLA

W

>PVRIG_NP_076975_ Ig_도메인의 41 내지 144 변이 서열번호 1489

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

X

>PVRIG_NP_076975_ Ig_도메인의 41 내지 145 변이 서열번호 1490

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

Y

>PVRIG_NP_076975_ Ig_도메인의 41 내지 146 변이 서열번호 1491

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

도면103zae

Z

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 41 내지 147 변이 서열번호 1492

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

AA

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 41 내지 148 변이 서열번호 1493

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

AB

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 42 내지 144 변이 서열번호 1494

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

AC

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 42 내지 145 변이 서열번호 1495

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

AD

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 42 내지 146 변이 서열번호 1496

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

AE

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 42 내지 147 변이 서열번호 1497

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

도면103af

AF

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 42 내지 148 변이 서열번호 1498

PEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

AG

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 43 내지 144 변이 서열번호 1499

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

AH

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 43 내지 145 변이 서열번호 1500

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

AI

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 43 내지 147 변이 서열번호 1501

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

AJ

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 43 내지 148 변이 서열번호 1502

EVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

AK

>PVRIG_NP_076975_Ig_도메인의 44 내지 144 변이 서열번호 1503

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

도면103a1

AL

>PVRIG_NP_076975_ Ig 도메인의 44 내지 145 변이 서열번호 1504

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

AM

>PVRIG_NP_076975_ Ig 도메인의 44 내지 146 변이 서열번호 1505

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

AN

>PVRIG_NP_076975_ Ig 도메인의 44 내지 147 변이 서열번호 1506

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

AO

>PVRIG_NP_076975_ Ig 도메인의 44 내지 148 변이 서열번호 1507

VWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

AP

>PVRIG_NP_076975_ Ig 도메인의 45 내지 148 변이 서열번호 1508

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSW

AQ

>PVRIG_NP_076975_ Ig 도메인의 45 내지 145 변이 서열번호 1509

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWE

도면103ar

AR

>PVRIG_NP_076975_ Ig_도메인의 45 내지 146 변이 서열번호 1510

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEA

AS

>PVRIG_NP_076975_ Ig_도메인의 45 내지 147 변이 서열번호 1511

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEAC

AT

>PVRIG_NP_076975_ Ig_도메인의 45 내지 148 변이 서열번호 1512

WVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACG

AU

>PVRIG_XP_006544085_ 예측된 막관통_단백질_PVRIG-유사_아이소폼_X2_[무스_무스쿨루스] 서열번호 1513

MRTGNTQAAHATNMGQMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETP
NSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHL
ASTHSSFISMENGLYALA

AV

>PVRIG_ 제2_Met_마우스_WT 서열번호 1514

MGQMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKA
RSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLY
ALA

도면103aw

AW

>PVRIG_마우스_WT_ECD_(SP 없음) 서열번호 1515

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRV
ACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQAD

AX

>PVRIG_마우스_WT_ECD_(SP 있음) 서열번호 1516

MGQMQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKA
RSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQAD

AY

>PVRIG_HH-1_(인간_ECD_+_힌지 C220S에서 돌연변이된 인간 IgG1 Fc)_-_SP 없음 서열번호 1517

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

AZ

>PVRIG_HH-1-1_(C127F가 있는 인간_ECD_및_C147S_돌연변이_+ 힌지 C220S에서 돌연변이된 인간 IgG1 Fc)_-_SP 없음 서열번호
1518

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWEASGSL
PPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면103ba

BA

>PVRIG_HH-2_(인간_ECD_+_힌지의 C220S,_C226S,_C229S에서 돌연변이된 인간_IgG1_Fc)_SP없음 서열번호 1519

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCANTTFCCKFASFPEGSWEACGS
LPPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

1520

BB

>PVRIG_HH-2-1-
1_(C127F 돌연변이가 있는 인간 ECD+_힌지의 C220S,_C226S,_C229S에서 돌연변이된 인간 IgG1 Fc
CHO 세포에 대해 최적화된 코돈 대신 천연 코돈에 의해 암호화됨)_SP 없음 서열번호 1520

TPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPFANTTFCCKFASFPEGSWEACGSL
PPSSDPGLSAPPTPAPILRADEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

BC

>PVRIG_MM-1_(마우스_ECD_+_마우스_IgG2a_Fc)_-_SP 없음 서열번호 1521

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRV
ACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLR
VVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSK
LRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

도면103bd

BD

>PVRIG_MM-1-1_(마우스_ECD_+_힌지에서 3_C가 S로 돌연변이된 마우스 IgG2a_Fc)_-_ SP가 없음 서열번호 1522

SPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRV
ACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADEPRGPTIKPSPPSKSPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLR
VVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSK
LRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

BE

> 인간 _Fc_(IgG1) 서열번호 1523

EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK

BF

> 인간 _Fc_(IgG1)_C220S 서열번호 1524

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK

BG

> 인간 _Fc_(IgG1)_C220S_(힌지에서)가 있음 _ 및 _N297A_돌연변이 서열번호 1525

EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK

도면103bh

BH

> 인간 _Fc_(IgG1)_ 힌지 없음 서열번호 1526

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

BI

> 마우스_Fc_(IgG2a) 서열번호 1527

EPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVN
NKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH
NHHTTKSFSRTPGK

BJ

> 마우스_Fc_(IgG2a)_Fc_N297A_ 돌연변이가 있음 서열번호 1528

EPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVN
NKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH
NHHTTKSFSRTPGK

BK

> 마우스_Fc_(IgG2a)_힌지 없음 서열번호 1529

APNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPK
GSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

도면103b1

BL

>인간 _Fc_(IgG1)_C220S_C226S_C229S_돌연변이(힌지에서) 있음 서열번호1530

EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK

BM

>PVRIG_ 프라이머 _200-554_m15029_F 서열번호 1531

CCACCAACCTCTCGTCTTTC

BN

>PVRIG_프라이머 _200-553_m15029_R 서열번호 1532

TCATGCCAGAGCATACAG

BO

>PVRIG_프라이머_200-571_m15029_F 서열번호 1533

CAGTGCCTCTAACTGCTGAC

BP

>PVRIG_프라이머 _200-572_m15029_R 서열번호 1534

TCACTGTTACCAGGGAGATGAG

도면103bq

BQ

>PVRIG_서열번호_200-549_m15029_F 서열번호 1535

CACAGGCTGCCCATGCAAC

BR

>PVRIG_프라이머_200-551_m15029_R 서열번호 1536

TGCCTGGGTGCTAGTGAGAG

BS

>PVRIG_프라이머 _200-554_m15029_F 서열번호 1537

CCACCAACCTCTCGTCTTTC

BT

>PVRIG_프라이머 _200-546_m15029_R 서열번호 1538

GACCCTGTTACCTGTCATTG

BU

>PVRIG_ 플래그_단백질 서열번호 1539

MGHRTLVLPWVLLTLCVTAGTPEVWVQVRMEATELSSFTIRCGFLGSGSISLVTVSWGGPNGAGGTTLAVLHPERGIRQWAPARQARWETQSSISLILEGSGASSPCA
NTTFCCKFASFPEGSWEACGSLPPSSDPGLSAPPTPAPILRADLAGILGVSGVLLFGCVYLLHLLRRHKHRPAPRLQPSRTSPQAPRARAWAPSQASQAALHVPYATINTS
CRPATLDTAHPHGGPSWWASLPTHAAHRPQGPAAWASTPIPARGSFVSVENGLYAQAGERPPHTGPGLTLFPDPRGPRAMEGPLGVRDYKDDDDK

도면103bu

BV

>PVRIG_ 마우스_제1_메티오닌_신호_펩타이드-플래그 -ECD 서열번호 1540

MRTGNTQAAHATNMGQMQTLVLFSTLLTLCVSEADYKDDDDKSPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPAR
QAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQ
VETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

BW

>PVRIG_ 마우스_제3_메티오닌_비태그 서열번호 1541

MQTLVLFSTLLTLCVSEASPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMGQSKARSSLA
NTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISMENGLYALA

BX

>PVRIG_ 마우스_제3_메티오닌_신호펩타이드-플래그-ECD 서열번호 1542

MQTLVLFSTLLTLCVSEADYKDDDDKSPEVWVQVQMEATNLSSFSVHCGVLGYSLISLVTVSCEGFVDAGRTKLAVLHPEFGTQQWAPARQAHWETPNSVSVTLTMG
QSKARSSLANTTFCCEFVTFPHGSRVACRDLHRSDPGLSAPTPALNLQADLVRILGTSGVFLFGFIFILCLRWQQRHWCLSKSQPSLTSTQAQVETQPPHLASTHSSFISME
NGLYALA

서 열 목 록

<110> COMPUGEN, LTD.

<120> ANTI-PVRIG ANTIBODIES AND METHODS OF USE

<130> 114386-5002-US

<140> 15/048,967

<141> 2016-02-19

<150> 62/235,823

<151> 2015-10-01

<150> 62/141,120

<151> 2015-03-31

<150> 62/118,208

<151> 2015-02-19

<160> 1543

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

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

1 5 10 15

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

cttgtgttca ccacctctgg 20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

tgttctcatc gcaggaggtc 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

ttggctgtgg atacctcctt 20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

ataagggtcg tggagagcag 20

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 6

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag

<400> 7

His His His His His His

1 5

<210> 8

<211> 204

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys

1 5 10 15

Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp

65 70 75 80

Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu

85 90 95

Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe

100 105 110

Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly

115 120 125

Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Leu Phe Gly Cys Val Tyr Leu Leu His Leu Leu Arg Arg His

165 170 175

Lys His Arg Pro Ala Pro Arg Leu Gln Pro Ser Arg Thr Ser Pro Gln

180 185 190

Ala Pro Arg Ala Arg Ala Trp Ala Pro Ser Gln Ala

195 200

<210> 9

<211> 224

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

1 5 10 15

Leu Glu Gly Ala Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu

20 25 30

Leu Thr Leu Cys Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val

35 40 45

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

50 55 60

Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro

65 70 75 80

Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly

85 90 95

Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser

100 105 110

Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala

115 120 125

Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp

130 135 140

Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala

145 150 155 160

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu

165 170 175

Gly Val Ser Gly Val Leu Leu Phe Gly Cys Val Tyr Leu Leu His Leu

180 185 190

Leu Arg Arg His Lys His Arg Pro Ala Pro Arg Leu Gln Pro Ser Arg

195 200 205

Thr Ser Pro Gln Ala Pro Arg Ala Arg Ala Trp Ala Pro Ser Gln Ala

210 215 220

<210> 10

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 11

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly
50 55 60
Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala
65 70 75 80

Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile
85 90 95
Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys
100 105 110
Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser
115 120 125
Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala
130 135 140
Pro Ile Leu Arg Ala Asp Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

145 150 155 160
Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
165 170 175
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
180 185 190
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
195 200 205
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
210 215 220

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
225 230 235 240
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
245 250 255
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
260 265 270
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
275 280 285
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

290 295 300

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

355 360 365

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

370 375 380

<210> 12

<211> 479

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ala Arg Ala Ala Ala Leu Leu Pro Ser Arg Ser Pro Pro Thr Pro

1 5 10 15

Leu Leu Trp Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Glu Thr Gly Ala Gln

20 25 30

Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly Gly

35 40 45

Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu Tyr

50 55 60

Ile Ser Leu Val Thr Trp Gln Arg Pro Asp Ala Pro Ala Asn His Gln

65 70 75 80

Asn Val Ala Ala Phe His Pro Lys Met Gly Pro Ser Phe Pro Ser Pro

85 90 95

Lys Pro Gly Ser Glu Arg Leu Ser Phe Val Ser Ala Lys Gln Ser Thr

100 105 110

Gly Gln Asp Thr Glu Ala Glu Leu Gln Asp Ala Thr Leu Ala Leu His

115 120 125

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

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

260 265 270
Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser Asn
275 280 285
Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe Pro
290 295 300
Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val Asp
305 310 315 320
Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val Gly
325 330 335

Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Arg Ala
340 345 350
Ser Pro Arg Asp Val Gly Pro Leu Val Trp Gly Ala Val Gly Gly Thr
355 360 365
Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Ala Gly Gly Ser Leu Ala Phe Ile Leu
370 375 380

Leu Arg Val Arg Arg Arg Arg Lys Ser Pro Gly Gly Ala Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ala Ser Gly Asp Gly Gly Phe Tyr Asp Pro Lys Ala Gln Val Leu Gly

405 410 415
Asn Gly Asp Pro Val Phe Trp Thr Pro Val Val Pro Gly Pro Met Glu
420 425 430
Pro Asp Gly Lys Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Ala Glu
435 440 445
Lys Gly Leu Met Leu Pro Pro Pro Pro Ala Leu Glu Asp Asp Met Glu
450 455 460
Ser Gln Leu Asp Gly Ser Leu Ile Ser Arg Arg Ala Val Tyr Val
465 470 475

<210> 13
<211> 518
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Met Ala Arg Ala Ala Ala Leu Leu Pro Ser Arg Ser Pro Pro Thr Pro
1 5 10 15
Leu Leu Trp Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Glu Thr Gly Ala Gln
20 25 30
Asp Val Arg Val Gln Val Leu Pro Glu Val Arg Gly Gln Leu Gly Gly
35 40 45
Thr Val Glu Leu Pro Cys His Leu Leu Pro Pro Val Pro Gly Leu Tyr

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

```
        115                 120                 125

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

        195                 200                 205
Val Ser Gly Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Val Thr Ser Arg Phe Thr
    210                 215                 220
Leu Val Pro Ser Gly Arg Ala Asp Gly Val Thr Val Thr Cys Lys Val
225                 230                 235                 240
Glu His Glu Ser Phe Glu Glu Pro Ala Leu Ile Pro Val Thr Leu Ser
                245                 250                 255
Val Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser Ile Ser Gly Tyr Asp Asp Asn Trp
            260                 265                 270

Tyr Leu Gly Arg Thr Asp Ala Thr Leu Ser Cys Asp Val Arg Ser Asn
        275                 280                 285
Pro Glu Pro Thr Gly Tyr Asp Trp Ser Thr Thr Ser Gly Thr Phe Pro
    290                 295                 300
Thr Ser Ala Val Ala Gln Gly Ser Gln Leu Val Ile His Ala Val Asp
305                 310                 315                 320
Ser Leu Phe Asn Thr Thr Phe Val Cys Thr Val Thr Asn Ala Val Gly
                325                 330                 335
Met Gly Arg Ala Glu Gln Val Ile Phe Val Arg Glu Thr Pro Asn Thr

            340                 345                 350
Ala Gly Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ile Ile Gly Gly Ile Ile Ala Ala
        355                 360                 365
```

Ile Ile Ala Thr Ala Val Ala Ala Thr Gly Ile Leu Ile Cys Arg Gln
370 375 380
Gln Arg Lys Glu Gln Thr Leu Gln Gly Ala Glu Glu Asp Glu Asp Leu
385 390 395 400
Glu Gly Pro Pro Ser Tyr Lys Pro Pro Thr Pro Lys Ala Lys Leu Glu
405 410 415

Ala Gln Glu Met Pro Ser Gln Leu Phe Thr Leu Gly Ala Ser Glu His
420 425 430
Ser Pro Leu Lys Thr Pro Tyr Phe Asp Ala Gly Ala Ser Cys Thr Glu
435 440 445
Gln Glu Met Pro Arg Tyr His Glu Leu Pro Thr Leu Glu Glu Arg Ser
450 455 460
Gly Pro Leu His Pro Gly Ala Thr Ser Leu Gly Ser Pro Ile Pro Val
465 470 475 480
Pro Pro Gly Pro Pro Ala Val Glu Asp Val Ser Leu Asp Leu Glu Asp

485 490 495
Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Tyr Leu Asp Lys Ile Asn Pro Ile
500 505 510
Tyr Asp Ala Leu Ser Tyr
515
<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 14
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

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

1 5 10

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr

1 5

<210> 18

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

Asp Thr Gly

1

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

Leu Leu Ser Tyr Ser Gly Ala Ser Trp Val
1 5 10

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 20
Gly Phe Ser Leu Ser His Phe Ser
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 21
Phe Asp Pro Glu Glu Gly Gly Thr
1 5

<210> 22
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 22
Ala Thr Gly Ile Trp Tyr Ser Ser Gly Trp Pro Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 23
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

Leu Gly Ser

1

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 28

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

Ala Thr Val Ser Arg Val Arg Gly Val Ile Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 30

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

Leu Gly Ser
1

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

Gly Gly Thr Phe Gly Thr Tyr Ala

1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

Ile Thr Pro Ile Ser Ala Thr Ile

1 5

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

Ala Arg Gly Phe Glu Tyr Ser Asp Gly Leu Leu Asp Asp

1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

Gln Ser Leu Phe Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 36

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

Arg Leu Ser

1

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

Met Gln His Met Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 38

Ser Gly Ser Ile Ser Ser Thr Asn Trp

1 5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

Ala Arg Val Gly Pro Ala Ala Ile Tyr Tyr
1 5 10

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

Ser Asn Asn Val Gly Tyr Glu Gly
1 5

<210> 42

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

Arg Asn Asn
1

<210>

43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu Asn Ala Val Val
1 5 10

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 45

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 46

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

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

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<

210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

Leu Gly Ser

1

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 49

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

Ala Ser Ser Pro Ile Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

Ser Gly Ile Asp Val Arg Thr Asn Lys
1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

Phe Gln Ser Asp Ser Asp Lys
1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

Leu Ile Trp His Thr Ser Gly Trp Val
1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

Ala Thr Gly Pro Ala Ala Ala Gly Val Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 60

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

Leu Gly Ser

1

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

Ala Arg Asp Val Met Val Tyr Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 65

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

Gln Asp Ile Arg Asp Tyr

1 5

<210> 66

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Asp Ala Ser

1

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

Gln Gln Phe Glu Asn Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 69

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 70

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

Ala Thr Gly Gly Tyr Ser Ser Gly Phe Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 72

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

Leu Gly Ser

1

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 76

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

Ala Thr Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Asn Asn Phe

1 5 10

<210> 78

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

Leu Gly Ser

1

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 80

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 82

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Ala Arg Asp Leu Phe Asp Phe Trp Trp Asp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Gln Ser Val Ser Ser Met Tyr

1 5

<210> 84

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

Gly Ala Ser

1

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

Gln Gln Tyr Val Ser Ser Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

Gly Gly Thr Phe Asn Asn Tyr Gly

1 5

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Thr

1 5

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Ala Arg Asp Arg Met Ala Ala Asp Gly Met Ala Val Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

Ser Ser Asn Ile Gly Arg His Phe

1 5

<210> 90

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

Lys Asn Asp

1

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Ser Ser Trp Asp Ala Ala Leu Asn Gly Val Val

1 5 10

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 94

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 94

Ala Thr Glu Val Pro Met Val Arg Gly Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

Gln Thr Leu Leu Tyr Ile Asn Glu Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 96

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

Leu Gly Ser

1

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 100

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Ser Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 102

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

Gly Asn Asn

1

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Tyr Val Val

1 5 10

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

Gly Phe Thr Phe Gly Thr Ser Ser

1 5

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

Ile Ser Phe Asp Gly Thr Glu Ile

1 5

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

Ala Lys Gly Ser Gly Asn Ile Tyr Phe Tyr Ser Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 107

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 107

Gln Ser Ile Ser Gly Trp

1 5

<210> 108

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

Glu Thr Ser

1

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 111

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 112

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 114

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

Leu Gly Ser

1

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

Met Gln Ala Leu Gln Ser Pro Val Thr

1 5

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 117

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 118

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

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

1 5 10 15

Tyr Met Asp Val

20

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 120

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

Leu Gly Ser

1

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 123

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 124

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Asn Pro Asp

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210>

125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

Leu Gly Ser

1

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 127

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 130

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 131

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Gln Asp Ile Asp Asp Asp

1 5

<210> 132

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Glu Ala Ser

1

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

Leu Gln His Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 136

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Ala Thr Glu Asp Pro Gly Pro Val Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr His Tyr

1 5 10

<210> 138

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Leu Gly Ser

1

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 142

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 143

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 144

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

Thr Leu Ser

1

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Met Gln Arg Leu Gln Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 148

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 150

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

Trp Gly Ser

1

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 153

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 154

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

Gln Thr Met Asn Asn Tyr

1 5

<210> 156

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

Asp Ala Ser

1

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Gln Gln Tyr Gly Asp Trp Leu Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 159

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

Ala Thr Ala Phe Pro Glu Ala Thr Ile Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 162

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Trp Gly Ser

1

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 165

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 166

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 167

<211>

12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

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

1 5 10

<210> 168

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Ser Leu Ser

1

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

Met Gln Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 170

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 172

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

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

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 174

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Leu Gly Ser

1

<210> 175

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Met Gln Ala Leu His Thr Pro Gly Val Thr

1 5 10

<210> 176

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 177

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 178

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 179

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

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

1 5 10

<210> 180

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 181

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

His Tyr Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Thr

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Thr Gly Asn Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 182

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr

1 5

<210> 183

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

Asp Thr Gly

1

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Leu Leu Ser Tyr Ser Gly Ala Ser Trp Val

1 5 10

<210> 185

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Thr Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

His Tyr Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Thr

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Thr Gly Asn Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

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

100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 186
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 186
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Glu Gly Gly Thr Ile Pro Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Glu Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

Gly Phe Ser Leu Ser His Phe Ser

1 5

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Phe Asp Pro Glu Glu Gly Gly Thr

1 5

<210> 189

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

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

1 5 10

<210> 190

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala
100 105 110

Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 191

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

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

1 5 10 15

Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Ser Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

Arg

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 193

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

Leu Gly Ser

1

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 195

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

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

1 5 10 15

Gly Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Ser Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 196

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Val Ser Arg Val Arg Gly Val Ile Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 199

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

Ala Thr Val Ser Arg Val Arg Gly Val Ile Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 200

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 200

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Thr Val Ser Arg Val Arg Gly Val Ile Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 201

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

Arg

<210> 202

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 203

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

Leu Gly Ser

1

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 205

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 206
<211> 120
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 206
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Gly Thr Phe Gly Thr Tyr
20 25 30
Ala Phe Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Thr Pro Ile Ser Ala Thr Ile Asn Arg Ala Gln Asn Leu

50 55 60
Gln Asp Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Val His
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Phe Glu Tyr Ser Asp Gly Leu Leu Asp Asp Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

Gly Gly Thr Phe Gly Thr Tyr Ala

1 5

<210> 208

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

Ile Thr Pro Ile Ser Ala Thr Ile

1 5

<210> 209

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

Ala Arg Gly Phe Glu Tyr Ser Asp Gly Leu Leu Asp Asp

1 5 10

<210> 210

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Gly Thr Phe Gly Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr Pro Ile Ser Ala Thr Ile Asn Arg Ala Gln Asn Leu
50 55 60

Gln Asp Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Val His
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys

450

<210> 211

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 211

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Phe Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Leu Ser His Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

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

Lys Arg

<210> 212

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

Gln Ser Leu Phe Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 213

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

Arg Leu Ser

1

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

Met Gln His Met Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 215

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Phe Tyr Ser

20 25 30

Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Leu Ser His Arg Ala Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

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

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 216

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Glu Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

Ser Gly Ser Ile Ser Ser Thr Asn Trp

1 5

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 219

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

Ala Arg Val Gly Pro Ala Ala Ile Tyr Tyr

1 5 10

<210> 220

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

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

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

115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 221

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Gly Leu Arg Gln

1 5 10 15

Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Tyr Glu

20 25 30

Gly Ala Ala Trp Leu Gln Gln His Gln Gly His Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Asn Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 222

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

Ser Asn Asn Val Gly Tyr Glu Gly

1 5

<210> 223

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Arg Asn Asn

1

<210> 224

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu Asn Ala Val Val

1 5 10

<210> 225

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Gly Leu Arg Gln

1 5 10 15

Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Tyr Glu

20 25 30

Gly Ala Ala Trp Leu Gln Gln His Gln Gly His Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Asn Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

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

210 215

<210> 226
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 226
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ala Lys Pro Gly Ile Ala Val Ala Gly Gln Asn Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 228

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 229

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

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

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<210> 230

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

355 360 365
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 231
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 231
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

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

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 232
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 232
Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10
<210> 233
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 233
Leu Gly Ser
1
<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 234

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 235

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 236

<211> 124

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 236

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Ser Pro Ile Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 237

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 239

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

Ala Ser Ser Pro Ile Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 240

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

                 85                  90                  95
Ala Ser Ser Pro Ile Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gly Met Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

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

225                 230                 235                 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
```

290 295 300

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

370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 241
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 241
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asp Val Arg Thr
20 25 30

Asn Lys Ile Phe Trp Tyr Gln Val Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln His

35 40 45

Leu Leu Thr Phe Gln Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile

65 70 75 80

Leu Ile Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Ile Trp His Thr Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu

100 105 110

Thr Val Leu Gly

115

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Ser Gly Ile Asp Val Arg Thr Asn Lys

1 5

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

Phe Gln Ser Asp Ser Asp Lys

1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Leu Ile Trp His Thr Ser Gly Trp Val

1 5

<210> 245

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Lys Ile Phe Trp Tyr Gln Val Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln His

35 40 45

Leu Leu Thr Phe Gln Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile

65 70 75 80

Leu Ile Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Ile Trp His Thr Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu

100 105 110

Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro

115 120 125

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

<210> 246
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 246
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Gly Pro Ala Ala Ala Gly Val Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 247
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 248

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 249

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

Ala Thr Gly Pro Ala Ala Ala Gly Val Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 250

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 250

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Pro Ala Ala Ala Gly Val Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

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

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

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

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 251

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 252

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 253

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

Leu Gly Ser

1

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 255

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 256

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Val Tyr Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 257

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 257

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 258

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 259

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

Ala Arg Asp Val Met Val Tyr Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 260

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Val Met Val Tyr Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

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

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 261

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 262
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 262
Gln Asp Ile Arg Asp Tyr
1 5

<210> 263
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 263
Asp Ala Ser
1

<210> 264

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 264
Gln Gln Phe Glu Asn Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 265

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 266

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Gly Tyr Ser Ser Gly Phe Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 267

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 269

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

Ala Thr Gly Gly Tyr Ser Ser Gly Phe Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 270

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 271

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 271

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

Arg

<210> 272

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 273

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

Leu Gly Ser

1

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

274

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 275

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

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

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

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 276

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 277

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 279

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

Ala Thr Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 280

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 281

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 282

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Asn Asn Phe

1 5 10

<210> 283

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

Leu Gly Ser

1

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 285

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 286

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Phe Asp Phe Trp Trp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 287

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 288

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 289

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

Ala Arg Asp Leu Phe Asp Phe Trp Trp Asp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 290

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Phe Asp Phe Trp Trp Asp Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 291

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Leu Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 292

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

Gln Ser Val Ser Ser Met Tyr

1 5

<210> 293

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

Gly Ala Ser

1

<210> 294

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

Gln Gln Tyr Val Ser Ser Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 295

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

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

1 5 10 15

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

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

100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 296
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 296

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Gly Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Met Ala Ala Asp Gly Met Ala Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 297

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

Gly Gly Thr Phe Asn Asn Tyr Gly

1 5

<210> 298

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 298

Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Thr

1 5

<210> 299

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

Ala Arg Asp Arg Met Ala Ala Asp Gly Met Ala Val Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 300

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ala Ala Asp Glu Pro Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Arg Met Ala Ala Asp Gly Met Ala Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 301

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

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

1 5 10 15

Lys Val Ile Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg His

20 25 30

Phe Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Lys Asn Asp Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Ala Ala Leu

85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 302

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

Ser Ser Asn Ile Gly Arg His Phe
1 5

<210> 303

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

Lys Asn Asp
1

<210> 304

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

Ser Ser Trp Asp Ala Ala Leu Asn Gly Val Val
1 5 10

<210> 305

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

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

Lys Val Ile Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Arg His
20 25 30

Phe Val Phe Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Lys Asn Asp Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Ala Ala Leu

85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 306

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Glu Val Pro Met Val Arg Gly Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 307

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 308

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 309

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

Ala Thr Glu Val Pro Met Val Arg Gly Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 310

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Thr Glu Val Pro Met Val Arg Gly Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 311
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 311
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Phe Leu Ala Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ile

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

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 312
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

Gln Thr Leu Leu Tyr Ile Asn Glu Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 313

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

Leu Gly Ser

1

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 315

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu Tyr Ile

20 25 30

Asn Glu Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Leu Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 316

<211> 123

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 316

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Ser Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr
1 5 10

<210> 318

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 319

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Ser Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 320

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

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

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

20 25 30

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

Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Ser Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

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

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 321

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 321

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

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

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

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

Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Val Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

Gly

<

210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 322

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 323

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 323

Gly Asn Asn

1

<210> 324

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 324

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Tyr Val Val

1 5 10

<210> 325

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 325

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

100 105 110
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
130 135 140
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 326
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 326
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Lys Pro Gly Gly

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

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

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

<210> 327
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 327
Gly Phe Thr Phe Gly Thr Ser Ser

1 5

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 328
Ile Ser Phe Asp Gly Thr Glu Ile
1 5

<210> 329
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 329
Ala Lys Gly Ser Gly Asn Ile Tyr Phe Tyr Ser Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 330

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 330

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Ser Gly Asn Ile Tyr Phe Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Ser Pro Gly Lys
450

<210> 331

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 332

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

Gln Ser Ile Ser Gly Trp

1 5

<210> 333

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

Glu Thr Ser

1

<210> 334

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 335

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 336

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 336

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 337

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 337

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 338

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 338

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210>

339

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 340

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

180 185 190

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

195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

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

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 341

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

100 105 110

Arg

<210> 342

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 343

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

Leu Gly Ser

1

<210

> 344

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

Met Gln Ala Leu Gln Ser Pro Val Thr

1 5

<210> 345

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 346
<211> 127
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 346
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

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

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

<210> 347
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 347
Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 348
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 348
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 349
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 349
Ala Thr Asp Ser Arg Asp Gly Pro Ala Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Met Asp Val
20

<210> 350
<211> 457
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 350

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Ser Arg Asp Gly Pro Ala Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

225 230 235 240

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

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

370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 351
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 351

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ile
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

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

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

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

Arg

<210> 352

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 353

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

Leu Gly Ser

1

<210> 354

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 355

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ile

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 356

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Asn Pro Asp

100 105 110

Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 357

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 357

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 358

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 359

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Asn Pro Asp

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 360

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 360

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

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

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

165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335

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

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 361

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 362

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 362

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 363

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

Leu Gly Ser
1

<210> 364

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 365

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

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

<210> 366
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 366
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 368

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 369

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 370

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240

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

305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 371

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 371

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Glu Val Asn Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

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

35 40 45

Gln Glu Ala Ser Thr Leu Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Lys Asn Met Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 372

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

Gln Asp Ile Asp Asp Asp
1 5

<210> 373

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

Glu Ala Ser
1

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 374

Leu Gln His Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 375

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 375

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Glu Val Asn Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Lys Asn Met Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Leu Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 376

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 376

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Glu Asp Pro Gly Pro Val Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 377

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 378

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 378

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 379

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

Ala Thr Glu Asp Pro Gly Pro Val Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 380

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

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

260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275 280 285

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

290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 381

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 381

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ile

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 382

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr His Tyr

1 5 10

<210> 383

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

Leu Gly Ser

1

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 385

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ile

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 386

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 386

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 387

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 388

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 389

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 390

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 391

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile His Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

Arg Leu Gln Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 392

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 393

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

Thr Leu Ser

1

<210> 394

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

Met Gln Arg Leu Gln Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 395

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Pro Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile His Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

Arg Leu Gln Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

<210> 396
<211> 126
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 396
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 397

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 398

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 398

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 399

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 399

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 400

<211> 456

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 400

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

225 230 235 240
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
355 360 365
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

370 375 380
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 401
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 401

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Val Gln Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 402

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 402

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 403

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 403

Trp Gly Ser

1

<210> 404

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 404

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 405

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 405

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Val Gln Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 406

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 406

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 407

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 407

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 408

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 408

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 409

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 409

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 410

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 410

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 411

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 411

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Thr Met Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Asp Thr Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asp Trp Leu Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 412

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 412

Gln Thr Met Asn Asn Tyr
1 5

<210> 413

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 413

Asp Ala Ser
1

<210> 414

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 414

Gln Gln Tyr Gly Asp Trp Leu Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 415

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 415

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Thr Met Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Asp Thr Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asp Trp Leu Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 416
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 416
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Ala Phe Pro Glu Ala Thr Ile Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 417
<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 417

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 418

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 418

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 419

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 419

Ala Thr Ala Phe Pro Glu Ala Thr Ile Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 420

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 420

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Ala Phe Pro Glu Ala Thr Ile Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 421
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400>
421
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Val Gln Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 422

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 422

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 423

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 423

Trp Gly Ser

1

<210> 424

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 424

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 425

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 425

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Val Gln Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 426

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 426

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 427

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 427

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 428

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 428

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 429

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 429

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 430

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 430

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 431
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 431
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Asp Gly Asn Thr His Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Gln Ser Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 432

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 432

Arg Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr His

1 5 10

<210> 433

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 433

Ser Leu Ser

1

<210> 434

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 434

Met Gln Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 435

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 435

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Asp Gly Asn Thr His Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Gln Ser Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu

65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln

85 90 95

Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 436
<211> 128
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 436
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala
100 105 110
Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 437
<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 437

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 438

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 438

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 439

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 439

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<210> 440

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 440

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala

100 105 110

Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

225 230 235 240

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

325 330 335

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

405 410 415

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 441

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 441

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu His Thr Pro Gly Val Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 442

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 442

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 443

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 443

Leu Gly Ser

1

<210> 444

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 444

Met Gln Ala Leu His Thr Pro Gly Val Thr
1 5 10

<210> 445

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 445

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu His Thr Pro Gly Val Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 446

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 446

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Val Ser

50 55 60

Leu Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Gln Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Arg Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 447

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 447

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 448

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 448

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 449

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 449

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Arg Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 450

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 450

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Val Ser

50 55 60

Leu Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Gln Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Arg Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 451

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 451

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Tyr Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

Leu Ser Val Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala

115

<210> 452

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 452

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 453

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 453

Gly Tyr Ser

1

<210> 454

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 454

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Tyr Val Val
1 5 10

<210> 455

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 455

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Asp Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Tyr Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Val Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

115 120 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
130 135 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195 200 205
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 456
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 456
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr

20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Lys Asp Pro Thr Leu Val Ala Thr Asp Arg Ala Phe Asn Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 457
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 457

Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala
1 5

<210> 458

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 458

Ile Ser Trp Lys Ser Gly Gly Ile
1 5

<210> 459

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 459

Val Lys Asp Pro Thr Leu Val Ala Thr Asp Arg Ala Phe Asn Ile
1 5 10 15

<210> 460

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 460

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Pro Thr Leu Val Ala Thr Asp Arg Ala Phe Asn Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 461

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 461

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Tyr

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Asp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Ala Ala Pro Ser

115

<210> 462

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 462

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 463

<211> 3

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 463

Leu Gly Ser

1

<210> 464

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 464

Met Gln Tyr Leu Gln Thr Pro Asp Thr

1 5

<210> 465

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 465

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Tyr

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Asp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 466

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 466

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 467

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 467

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 468

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 468

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 469

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 469

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 470

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 470

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 471
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 471
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Ser Ser

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser

<210> 472
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 472
Gln Asn Ile Asp Ser Ser
1 5
<210> 473
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 473

Tyr Ala Ser
1
<210> 474
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 474

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 475

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 475

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Tyr Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

Leu Ser Val Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

115 120 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

130 135 140

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

145 150 155 160

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

165 170 175

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

180 185 190

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

195 200 205

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 476

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 476

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 477

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 477

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 478

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 478

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 479

<211> 22

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 479

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 480

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 480

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

```
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
         35                  40                  45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
     50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95
Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
            100                 105                 110
Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115                 120                 125
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
    130                 135                 140
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145                 150                 155                 160
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
                165                 170                 175
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
            180                 185                 190
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
        195                 200                 205
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
    210                 215                 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225                 230                 235                 240
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
                245                 250                 255
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
            260                 265                 270
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
        275                 280                 285
```

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 481
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 481
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Gln
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
Pro Ser

<210> 482
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 482
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5
<210> 483
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 483
Asp Ala Ser
1
<210> 484
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 484

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Gln Thr

1 5

<210> 485

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 485

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Gln

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 486

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400>

486

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 487

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 487

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 488

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 488

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 489

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 489

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 490

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 490

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 491

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 491

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Thr Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Phe Cys Arg Thr Ser Gln Asn Val Tyr Gly Glu

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Thr Phe Glu Arg Ala Ala Gly Ile Pro Ala Lys Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asp Trp Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser

<210> 492

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 492

Gln Asn Val Tyr Gly Glu

1 5

<210> 493

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 493

Asp Thr Phe

1

<210> 494

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 494

Gln Gln Arg Arg Asp Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 495

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 495

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Thr Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Phe Cys Arg Thr Ser Gln Asn Val Tyr Gly Glu

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Thr Phe Glu Arg Ala Ala Gly Ile Pro Ala Lys Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Arg Asp Trp Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 496

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 496

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 497

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 497

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 498

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 498

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 499

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 499

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 500

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 500

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln

195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 501

<211> 114

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 501

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Asp Ile Ser Asp Ser
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Asp Ala Ser Asn Leu Lys Thr Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser

<210> 502
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 502
Arg Asp Ile Ser Asp Ser
1 5
<210> 503
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 503
Asp Ala Ser
1
<210> 504

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 504

His Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 505

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 505

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Arg Asp Ile Ser Asp Ser
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Asp Ala Ser Asn Leu Lys Thr Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 506

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 506

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 507

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 507

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 508

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 508

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 509

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 509

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 510

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 510

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met

35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

180 185 190
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 511

<211> 114

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 511

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Thr Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Thr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln His Thr Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser

<210> 512

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 512

Glu Ser Val Thr Thr Phe
1 5

<210> 513

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 513

Asp Ala Ser

1

<210> 514

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 514

His Gln His Thr Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 515

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 515

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Thr Phe

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Thr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln His Thr Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 516

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 516

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Val Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ile Ser Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 517

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 517

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 518

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 518

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 519

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 519

Ala Thr Glu Val Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ile Ser Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 520

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 520

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Glu Val Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ile Ser Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325 330 335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 521
<211> 119
<212> PRT
<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 521

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

Asn Gly His Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
115

<210> 522

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 522

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly His Asn Phe
1 5 10

<210> 523

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 523

Leu Gly Ser

1

<210> 524

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 524

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 525

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 525

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Arg

20 25 30

Asn Gly His Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 526

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 526

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 527

<

211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 527

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 528

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 528

Ala Arg Glu Glu Val Ser Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 529

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 529

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr

1 5

<210> 530

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 530

Asp Thr Gly

1

<210> 531

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 531

Leu Leu Ser Tyr Ser Gly Ala Ser Trp Val

1 5 10

<210> 532

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 532

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 533

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 533

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 534

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 534

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 535

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 535

Gln Gly Ile Gly Asn Tyr

1 5

<210> 536

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 536

Ser Ala Ser

1

<210> 537

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 537

Gln Gln Leu Lys Asp Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 538

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 538

Gly Phe Ser Leu Ser His Phe Ser

1 5

<210> 539

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 539

Phe Asp Pro Glu Glu Gly Gly Thr

1 5

<210> 540

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 540

Ala Thr Gly Ile Trp Tyr Ser Ser Gly Trp Pro Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 541

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 541

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 542

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 542

Leu Gly Ser

1

<210> 543

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 543

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 544

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 544

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 545

<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 545
Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 546
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 546
Ala Thr Val Ser Arg Val Arg Gly Val Ile Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 547
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 547
Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 548
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 548
Leu Gly Ser

1

<210> 549

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 549

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 550

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 550

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 551

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 551

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 552

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 552

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 553

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 553

Gln Ser Val Asp Ser Ser

1 5

<210> 554

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 554

Asp Ala Ser

1

<210> 555

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 555

Gln Gln Tyr Lys Asp Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 556

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 556

Gly Gly Thr Phe Gly Thr Tyr Ala

1 5

<210> 557

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 557

Ile Thr Pro Ile Ser Ala Thr Ile

1 5

<210> 558

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 558

Ala Arg Gly Phe Glu Tyr Ser Asp Gly Leu Leu Asp Asp

1 5 10

<210> 559

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 559

Gln Ser Leu Phe Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 560

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 560

Arg Leu Ser

1

<210> 561

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 561

Met Gln His Met Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 562

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 562

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 563

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 563

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 564

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 564

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Arg Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 565

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 565

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 566

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 566

Gly Asn Asn

1

<210> 567

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 567

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ile Tyr Val Val

1 5 10

<210> 568

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 568

Ser Gly Ser Ile Ser Ser Thr Asn Trp

1 5

<210> 569

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 569

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 570

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 570

Ala Arg Val Gly Pro Ala Ala Ile Tyr Tyr

1 5 10

<210> 571

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 571

Ser Asn Asn Val Gly Tyr Glu Gly

1 5

<210> 572

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 572

Arg Asn Asn

1

<210> 573

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 573

Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu Asn Ala Val Val

1 5 10

<210> 574

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 574

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 575

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 575

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 576

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 576

Ala Thr Ala Lys Pro Gly Ile Ala Val Ala Gly Gln Asn Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<210> 577

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 577

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 578

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 578

Leu Gly Ser

1

<210> 579

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 579

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 580

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 580

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 581

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 581

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 582

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 582

Ala Ser Ser Pro Ile Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 583

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 583

Ser Gly Ile Asp Val Arg Thr Asn Lys

1 5

<210> 584

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 584

Phe Gln Ser Asp Ser Asp Lys

1 5

<210> 585

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 585

Leu Ile Trp His Thr Ser Gly Trp Val

1 5

<210> 586

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 586

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 587

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 587

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 588

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 588

Ala Thr Gly Pro Ala Ala Ala Gly Val Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 589

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 589

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 590

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 590

Leu Gly Ser

1

<210> 591

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 591

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 592

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 592

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 593

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 593

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 594

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 594

Ala Arg Asp Val Met Val Tyr Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 595

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 595

Gln Asp Ile Arg Asp Tyr

1 5

<210> 596

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 596

Asp Ala Ser

1

<210> 597

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 597

Gln Gln Phe Glu Asn Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 598

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 598

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 599

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 599

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 600

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 600

Ala Thr Gly Gly Tyr Ser Ser Gly Phe Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 601

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 601

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 602

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 602

Leu Gly Ser

1

<210> 603

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 603

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 604

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 604

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 605

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 605

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 606

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 606

Ala Thr Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 607

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 607

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Asn Asn Phe

1 5 10

<210> 608

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 608

Leu Gly Ser

1

<210> 609

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 609

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 610

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 610

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 611

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 611

Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 612

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 612

Ala Arg Asp Leu Phe Asp Phe Trp Trp Asp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 613

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 613

Gln Ser Val Ser Ser Met Tyr

1 5

<210> 614

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 614

Gly Ala Ser

1

<210> 615

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 615

Gln Gln Tyr Val Ser Ser Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 616

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 616

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 617

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 617

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 618

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 618

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 619

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 619

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 620

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 620

Asp Ala Ser

1

<210> 621

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 621

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Gln Thr

1 5

<210> 622

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 622

Gly Gly Thr Phe Asn Asn Tyr Gly

1 5

<210> 623

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 623

Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Thr

1 5

<210> 624

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 624

Ala Arg Asp Arg Met Ala Ala Asp Gly Met Ala Val Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 625

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400

> 625

Ser Ser Asn Ile Gly Arg His Phe

1 5

<210> 626

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 626

Lys Asn Asp

1

<210> 627

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 627

Ser Ser Trp Asp Ala Ala Leu Asn Gly Val Val

1 5 10

<210> 628

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 628

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 629

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 629

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 630

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 630

Ala Thr Glu Val Pro Met Val Arg Gly Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 631

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 631

Gln Thr Leu Leu Tyr Ile Asn Glu Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 632

<211>

3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 632

Leu Gly Ser

1

<210> 633

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 633

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 634

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 634

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr

1 5 10

<210> 635

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 635

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 636

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 636

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Ser Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 637

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 637

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 638

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 638

Gly Asn Asn

1

<210> 639

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 639

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Tyr Val Val

1 5 10

<210> 640

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 640

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 641

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 641

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 642

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 642

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 643

<211>

6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 643

Gln Asn Val Tyr Gly Glu

1 5

<210> 644

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 644

Asp Thr Phe

1

<210> 645

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 645

Gln Gln Arg Arg Asp Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 646

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 646

Gly Phe Thr Phe Gly Thr Ser Ser

1 5

<210> 647

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 647

Ile Ser Phe Asp Gly Thr Glu Ile

1 5

<210> 648

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 648

Ala Lys Gly Ser Gly Asn Ile Tyr Phe Tyr Ser Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 649

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 649

Gln Ser Ile Ser Gly Trp

1 5

<210> 650

<211

> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 650

Glu Thr Ser

1

<210> 651

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 651

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 652

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 652

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 653

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 653

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 654

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 654

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 655

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 655

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 656

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 656

Leu Gly Ser

1

<210> 657

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 657

Met Gln Ala Leu Gln Ser Pro Val Thr

1 5

<210> 658

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 658

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 659

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 659

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 660

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 660

Ala Thr Asp Ser Arg Asp Gly Pro Ala Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Met Asp Val

20

<210>

661

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 661

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 662

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 662

Leu Gly Ser

1

<210> 663

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 663

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 664

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 664

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 665

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 665

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 666

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 666

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Asn Pro Asp
1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile
20

<210> 667

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 667

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 668

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 668

Leu Gly Ser
1

<210> 669

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 669

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 670

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 670

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Gly Gly Met Ser

1 5 10

<210> 671

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 671

Ile Asp Trp Asn Asp Asp Lys

1 5

<210> 672

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 672

Ala Arg Ile Arg Gly Met Thr Trp Gly Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 673

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 673

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 674

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 674

Gly Ala Ser

1

<210> 675

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 675

Gln Gln Tyr Gly Thr Thr Pro Phe Ala

1 5

<210> 676

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 676

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Tyr

1 5

<210> 677

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 677

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 678

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 678

Ala Arg Asp Gly Ala Phe Tyr Tyr Gly Ser Glu Asn Tyr Tyr Asn Ala
1 5 10 15

Gly Trp Phe Asp Pro
20

<210> 679

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 679

Gln Ser Leu Leu Ser Gly Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 680

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 680

Leu Gly Ser
1

<210> 681

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 681

Met Gln Ala Leu Lys Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 682

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 682

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr

1 5

<210> 683

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 683

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ile Thr

1 5

<210> 684

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 684

Ala Arg Ala Gly Leu Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Ala Pro Ser Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 685

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 685

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 686

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 686

Glu Val Ser

1

<210> 687

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 687

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Leu Val

1 5 10

<210> 688

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 688

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 689

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 689

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 690

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 690

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Arg Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 691

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 691

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 692

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 692

Gly Tyr Ser

1

<210> 693

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 693

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Tyr Val Val

1 5 10

<210> 694

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 694

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 695

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 695

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 696

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 696

Ala Lys Asp Val Asn Arg Ile Leu Val Ala Gly Met Val Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 697

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 697

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 698

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 698

Leu Gly Ser

1

<210> 699

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 699

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 700

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 700

Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala

1 5

<210> 701

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 701

Ile Ser Trp Lys Ser Gly Gly Ile

1 5

<210> 702

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 702

Val Lys Asp Pro Thr Leu Val Ala Thr Asp Arg Ala Phe Asn Ile

1 5 10 15

<210> 703

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 703

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 704

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 704

Leu Gly Ser

1

<210> 705

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 705

Met Gln Tyr Leu Gln Thr Pro Asp Thr

1 5

<210> 706

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 706

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 707

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 707

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 708

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 708

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 709

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 709

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Ile His

1 5 10

<210> 710

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 710

Thr Leu Ser

1

<210> 711

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 711

Met Gln Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 712

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 712

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 713

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 713

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 714

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 714

Ala Lys Glu Asp Arg Leu Arg Phe Leu Glu Trp Leu Phe Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 715

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 715

His Asp Ile Tyr Thr Tyr

1 5

<210> 716

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 716

Asp Ala Ser

1

<210> 717

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 717

Gln Gln Tyr Asp Asn His Pro Pro Glu Val Thr

1 5 10

<210> 718

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 718

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 719

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 719

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 720

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 720

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 721

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 721

Gln Asp Ile Asp Asp Asp

1 5

<210> 722

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 722

Glu Ala Ser

1

<210> 723

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 723

Leu Gln His Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 724

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 724

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 725

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 725

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 726

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 726

Ala Thr Glu Asp Pro Gly Pro Val Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 727

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 727

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr His Tyr

1 5 10

<210> 728

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 728

Leu Gly Ser

1

<210> 729

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 729

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 730

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 730

Gly Tyr Met Phe Thr Asn Tyr Pro

1 5

<210> 731

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 731

Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210> 732

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 732

Ala Arg Glu Gly Met Phe Tyr Tyr Gly Leu Glu Ser Tyr Tyr Lys Gly

1 5 10 15

Gly Trp Phe Asp Pro

20

<210> 733

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 733

Gln Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210

> 734

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 734

Leu Ala Ser

1

<210> 735

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 735

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 736

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 736

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 737

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 737

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 738

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 738

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 739

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 739

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 740

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 740

Thr Leu Ser

1

<210> 741

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 741

Met Gln Arg Leu Gln Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 742

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 742

Thr Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 743

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 743

Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 744

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 744

Val Arg Asp Gln Asn Tyr Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 745

<211> 6

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 745

Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

1 5

<210> 746

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 746

Asp Ala Ser

1

<210> 747

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400

> 747

Gln Gln Phe Glu Asn Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 748

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 748

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 749

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 749

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 750

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 750

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 751

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 751

Arg Asp Ile Ser Asp Ser

1 5

<210> 752

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 752

Asp Ala Ser

1

<210> 753

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 753

His Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 754

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 754

Gly Phe Asn Phe Arg Gly Tyr Ala

1 5

<210> 755

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 755

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 756

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 756

Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Ile Gly Tyr Gly Gly His Ile Asp His

1 5 10 15

<210> 757

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 757

Ser Gly Ile Asp Val Ala Thr Tyr Met

1 5

<210> 758

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 758

Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys

1 5

<210> 759

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 759

Leu Ile Trp His Gly Ser His Tyr Val

1 5

<210> 760

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 760

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 761

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 761

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 762

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 762

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 763

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 763

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 764

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 764

Trp Gly Ser

1

<210> 765

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 765

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 766

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 766

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 767

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 767

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 768

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 768

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 769

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 769

Gln Asn Ile Asp Ser Ser

1 5

<210> 770

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 770

Tyr Ala Ser

1

<210> 771

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 771

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 772

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 772

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 773

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 773

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 774

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 774

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 775

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 775

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Tyr

1 5

<210> 776

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 776

Asp Ala Ser

1

<210> 777

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 777

Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 778

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 778

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 779

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 779

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 780

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 780

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Asn Pro Asp

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 781

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 781

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 782

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 782

Leu Gly Ser

1

<210> 783

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 783

Met Gln Ala Arg Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 784

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 784

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 785

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 785

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 786

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 786

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 787

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 787

Glu Ser Val Thr Thr Phe

1 5

<210> 788

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 788

Asp Ala Ser

1

<210> 789

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 789

His Gln His Thr Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 790

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 790

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 791

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 791

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 792

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 792

Ala Thr Glu Val Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ile Ser Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 793

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 793

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly His Asn Phe

1 5 10

<210> 794

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 794

Leu Gly Ser

1

<210> 795

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 795

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 796

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 796

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 797

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 797

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 798

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 798

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 799

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 799

Gln Thr Met Asn Asn Tyr

1 5

<210> 800

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 800

Asp Ala Ser

1

<210> 801

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 801

Gln Gln Tyr Gly Asp Trp Leu Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 802

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 802

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 803

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 803

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 804

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 804

Ala Thr Ala Phe Pro Glu Ala Thr Ile Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 805

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 805

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 806

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 806

Trp Gly Ser

1

<210> 807

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 807

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 808

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 808

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 809

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 809

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 810

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 810

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 811

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 811

Arg Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr His

1 5 10

<210> 812

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 812

Ser Leu Ser

1

<210> 813

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 813

Met Gln Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 814

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 814

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 815

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 815

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 816

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 816

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<210> 817

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 817

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 818

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 818

Leu Gly Ser
1

<210> 819
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 819
Met Gln Ala Leu His Thr Pro Gly Val Thr
1 5 10

<210> 820
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 820
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Glu Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Thr Arg Leu Asp Tyr Tyr Thr Asn Ser Tyr Ser Met Asp His Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 821

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 821

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Gly

1 5

<210> 822

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 822

Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 823

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 823

Thr Arg Leu Asp Tyr Tyr Thr Asn Ser Tyr Ser Met Asp His

1 5 10

<210> 824

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 824

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Leu Pro Tyr Ile

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Arg Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 825

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 825

Ser Ser Leu Pro Tyr

1 5

<210> 826

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 826

Leu Thr Ser

1

<210> 827

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 827

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 828

<211> 117

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 828

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Asn Gly Tyr Thr Glu Cys Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Leu Met Ile Ser Ala Trp Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 829

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 829

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Trp

1 5

<210> 830

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 830

Ile Asn Pro Ser Asn Gly Tyr Thr

1 5

<210> 831

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 831

Ala Leu Met Ile Ser Ala Trp Leu Pro Tyr

1 5 10

<210> 832

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 832

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ile Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ala Ser

20 25 30

Ser Tyr Ser Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu His Thr Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 833

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 833

Gln Ser Val Ser Ala Ser Ser Tyr Ser Tyr

1 5 10

<210> 834

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 834

Tyr Ala Ser

1

<210> 835

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 835

Leu His Thr Trp Glu Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 836

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 836

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Thr Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Asn Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 837

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 837

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 838

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 838

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr

1 5

<210> 839

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 839

Ala Thr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Asp Tyr

1 5

<210> 840

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 840

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 841

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 841

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 842

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 842

Asp Thr Ser
1

<210> 843

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 843

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
1 5

<210> 844

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 844

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Ser Gln Gly Lys Ser Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ser Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Val Arg Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Tyr Gly Asn Arg Gly Gln Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 845

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 845

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Asn

1 5

<210> 846

<

211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 846

Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 847

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 847

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Tyr Gly Asn Arg Gly Gln Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 848

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 848

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Phe Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Gly Glu Ala Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 849

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 849

Glu Asn Ile Phe Ser Asn
1 5

<210> 850

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 850

Gly Glu Ala

1

<210> 851

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 851

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 852

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 852

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Ser

20 25 30

Gly Thr Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Thr His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Phe Tyr Asn Thr Phe

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Thr Ser Asn Asn Gln Val

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Met Ala Tyr Gly Asn Leu Trp Phe Val Asn Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Thr

115 120

<210> 853

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 853

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Ser Gly Thr Gly

1 5 10

<210> 854

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 854

Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys

1 5

<210> 855

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 855

Ala Arg Met Ala Tyr Gly Asn Leu Trp Phe Val Asn

1 5 10

<210> 856

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 856

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Thr Ile Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Phe Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95
Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 857
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 857
Arg Ser Val Thr Ile Ser Gly Tyr Ser Tyr
1 5 10

<210> 858
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 858
Leu Ala Ser
1

<210> 859
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 859

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 860

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 860

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Arg Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Ala Ser Ala Ser Ser Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Ile Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gly Gly Tyr Tyr Glu Asp Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 861

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 861

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser

1 5

<210> 862

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 862

Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro

1 5

<210> 863

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 863

Ala Arg Ser Arg Gly Gly Tyr Tyr Glu Asp Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 864

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 864

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Tyr Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ile Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 865

<211> 6

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 865

Gly Asn Ile His Tyr Tyr

1 5

<210> 866

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 866

Asn Ala Lys

1

<210> 867

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 867

Gln His Phe Trp Ile Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 868

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 868

Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile Asp Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Ile Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Asn Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Ser Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Ala Val Ser Ser
115

<210> 869

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 869

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5

<210> 870

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 870

Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 871

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 871

Ala Arg Tyr Gly Ser Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 872

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 872

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Ile Ser Ala Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Asp

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Met

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 873

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 873

Gln Ser Val Arg Asn Asp

1 5

<210> 874

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400

> 874

Tyr Ala Ser

1

<210> 875

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 875

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 876

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 876

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Ala Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 877

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 877

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Val

1 5

<210> 878

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 878

Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 879

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 879

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 880

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 880

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 881

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 881

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 882

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 882

Asp Thr Ser

1

<210> 883

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 883

Gln Gln Trp Thr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 884

<211> 120

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 884

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Ser Ala Asp Asn Pro Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 885

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 885

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn

1 5

<210> 886

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 886

Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser

1 5

<210> 887

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 887

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 888

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 888

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Ile Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Glu Ala Thr Asn Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 889
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 889
Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 890
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 890
Glu Ala Thr
1

<210> 891
<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 891

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 892

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 892

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Tyr Arg Tyr Pro Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 893

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 893

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala

1 5

<210> 894

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 894

Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 895

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 895

Ala Arg His Tyr Arg Tyr Pro Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 896

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 896

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 897
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 897
Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 898
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 898
Phe Ala Ser
1
<210> 899
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 899
Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 900

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 900

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Val Tyr Asp Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Arg Gly Asn Phe Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 901

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 901

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe Gly
1 5

<210> 902

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 902

Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 903

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 903

Ala Arg Lys Arg Gly Asn Phe Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 904

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 904

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Val Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<

210> 905

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 905

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 906

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 906

Phe Ala Ser

1

<210> 907

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 907

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 908

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 908

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Val His Trp Val Arg Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Val Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Val Leu Arg Phe Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 909

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 909

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 910

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 910

Val Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 911

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 911

Thr Arg Gly Val Leu Arg Phe Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 912

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 912

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 913

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 913

Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 914

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 914

Arg Met Ser

1

<210> 915

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 915

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 916

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 916

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Arg Pro Gly Val

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 917

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 917

Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr Val

1 5

<210> 918

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 918

Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 919

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 919

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 920

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 920

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Asn Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ile Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105

<210> 921

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 921

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 922

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 922

Asp Thr Ser

1

<210> 923

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 923

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 924

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 924

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr

20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Pro Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asp Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Leu Lys Val Arg Arg Asp Ser Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 925

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 925

Gly Phe Ser Leu Thr Ala Tyr Asn

1 5

<210> 926

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 926

Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr

1 5

<210> 927

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 927

Ala Arg Asp Leu Lys Val Arg Arg Asp Ser Pro Tyr Thr Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 928

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 928

Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln

85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 929

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 929

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<

210> 930

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 930

Trp Ala Ser

1

<210> 931

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 931

His Gln Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr

1 5

<210> 932

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 932

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Gln Leu Thr Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Gly Thr Thr Val Val Gly Asp Trp Tyr Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 933

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 933

Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Asp Tyr Ala

1 5

<210> 934

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 934

Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 935

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 935

Ala Arg Arg Gly Ser Gly Thr Thr Val Val Gly Asp Trp Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 936

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 936

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Phe Asn Gln Lys Tyr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Pro Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Thr Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Phe Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met
100 105 110

Lys

<210> 937
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 937
Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Phe Asn Gln Lys Tyr Tyr
1 5 10
<210> 938
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 938
Trp Ala Ser
1
<210> 939
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 939
Gln Gln Phe Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 940

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 940

Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Ser
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ile Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Tyr Gly Asn Arg Gly Gln Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 941

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 941

Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Ser Asn
1 5

<210> 942

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 942

Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 943

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 943

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Tyr Gly Asn Arg Gly Gln Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 944

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 944

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Phe Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 945

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 945

Asp Asn Ile Phe Ser Asn

1 5

<210> 946

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 946

Gly Ala Thr

1

<210> 947

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 947

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 948

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 948

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn His

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Asn Ser Trp Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 949

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 949

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn His Leu

1 5

<210> 950

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 950

Ile Asn Pro Gly Ser Asp Ser Thr

1 5

<210> 951

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 951

Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Asn Ser Trp Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 952

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 952

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 953

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 953

Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

1 5

<210> 954

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 954

Asn Ala Lys

1

<210> 955

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 955

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 956

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 956

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Ile Arg Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Lys Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Ser Glu Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Tyr Gly Tyr Tyr Pro Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Phe Ser

115

<210> 957

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 957

Gly Phe Ser Ile Arg Asp Thr Tyr

1 5

<210> 958

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 958

Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Ser

1 5

<210> 959

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 959

Thr Arg Tyr Gly Tyr Tyr Pro Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 960

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 960

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg His Asp

20 25 30

Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Ser Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Phe Cys Leu Gln Asp Phe Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 961

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 961

Gln Ser Val Arg His Asp

1 5

<210> 962

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 962

Tyr Ala Ser

1

<210> 963

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 963

Leu Gln Asp Phe Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 964

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 964

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Asn

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Gly Asp Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 965

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 965

Gly Tyr Thr Phe Thr Lys Asn Thr

1 5

<210> 966

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 966

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala

1 5

<210> 967

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 967

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Gly Asp Trp Phe Phe Asp Val

1 5 10

<210> 968

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 968

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Val Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asp Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 969
<211> 6
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 969
Gln Asn Ile Tyr Val Trp
1 5

<210> 970
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 970
Lys Ala Ser
1

<210> 971
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 971
Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 972

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 972

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Gly His
20 25 30

Gly Val Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Val Asn Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 973

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 973

Gly Phe Ser Leu Ile Gly His Gly
1 5

<210> 974

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 974

Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr

1 5

<210> 975

<211> 8

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 975

Ala Val Asn Ser Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 976

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 976

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Thr Ala Ser Glu Asn Val Ala Ser Phe

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Glu

100 105

<210> 977

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 977

Glu Asn Val Ala Ser Phe

1 5

<210> 978

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 978

Gly Thr Ser

1

<210> 979

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 979

Gly Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 980

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 980

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Asn Asp Lys Phe

50 55 60

Lys Val Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 981

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 981

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu

1 5

<210> 982

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 982

Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Ile

1 5

<210> 983

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 983

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 984

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 984

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Ile Ala

20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 985

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 985

Gln Ser Val Arg Ile Ala

1 5

<210> 986

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 986

Leu Ala Ser

1

<210> 987

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 987

Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 988

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 988

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 989

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 989

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 990

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 990

Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr

1 5

<210> 991

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 991

Ala Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe

1 5 10

<210> 992

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 992

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Ile Ala
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 993

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 993

Gln Ser Val Arg Ile Ala
1 5

<210> 994

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 994

Leu Ala Ser

1

<210> 995

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 995

Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 996

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 996

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly Tyr

20 25 30

Gly Ile Lys Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Thr Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Thr Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ser Asp Ser Leu Gly Ile Thr Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 997

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 997

Gly Phe Ser Leu Ser Gly Tyr Gly

1 5

<210> 998

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 998

Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 999

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 999

Ala Ser Asp Ser Leu Gly Ile Thr Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 1000

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1000

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 1001

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1001

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 1002

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<

400> 1002

Tyr Thr Ser

1

<210> 1003

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1003

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 1004

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1004

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Pro Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser His Leu Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Ser Tyr Asp Gly Tyr Leu Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1005

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1005

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Ala

1 5

<210> 1006

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1006

Ile Trp Pro Gly Gly Gly Thr

1 5

<210> 1007

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1007

Val Arg Ser Tyr Asp Gly Tyr Leu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 1008

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1008

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ser Asp Tyr His Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Ile

100 105

<210> 1009

<211> 6

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1009

Glu Asn Val Gly Thr Tyr

1 5

<210> 1010

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1010

Gly Ala Ser

1

<210> 1011

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1011

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1012

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1012

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Ser Thr Phe Pro Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Met Gly Ser Thr Thr Gly Ala Gly Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1013

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1013

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 1014

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1014

Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Ser

1 5

<210> 1015

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1015

Ala Arg Leu Gly Met Gly Ser Thr Thr Gly Ala Gly Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1016

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1016

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Trp

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Asp Pro

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1017

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1017

Ser Ser Val Ser Ser Trp Tyr

1 5

<210> 1018

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1018

Gly Thr Ser

1

<210> 1019

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1019

Gln Gln Tyr Arg Ser Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1020

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1020

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Ser Thr Tyr Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Arg Gly Ser Thr Thr Gly Ala Gly Tyr Leu Asp Val

100 105 110

Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1021

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1021

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 1022

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1022

Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Ser

1 5

<210> 1023

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1023

Ala Arg Leu Gly Arg Gly Ser Thr Thr Gly Ala Gly Tyr Leu Asp Val

1 5 10 15

<210> 1024

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1024

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Trp
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Asp Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1025

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1025

Ser Ser Val Ser Ser Trp Tyr
1 5

<210> 1026

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1026

Gly Thr Ser

1

<210> 1027

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1027

Gln Gln Tyr His Ser Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1028

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1028

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Ser Thr Phe Pro Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Gly Met Gly Ser Thr Thr Gly Ala Gly Tyr Phe Asp Val

100 105 110

Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1029

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1029

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly

1 5

<210> 1030

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1030

Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Ser

1 5

<210> 1031

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1031

Ala Arg Leu Gly Met Gly Ser Thr Thr Gly Ala Gly Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 1032

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1032

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45
Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Gly Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1033
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 1033
Ser Ser Val Asn Tyr
1 5
<210> 1034
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1034
Tyr Thr Ser
1
<210> 1035
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1035

Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 1036

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1036

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Thr Pro Asn Asn Gly Ser Pro Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Leu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Thr Leu Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 1037

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1037

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser

1 5

<210> 1038

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1038

Ile Thr Pro Asn Asn Gly Ser Pro

1 5

<210> 1039

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1039

Ala Ser Leu Phe Phe Asp Tyr

1 5

<210> 1040

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1040

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp His Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 1041
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 1041
Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 1042
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 1042
Gly Ala Ser
1
<210> 1043
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1043
Gln Asn Asp His Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 1044
<211> 120
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1044

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr His
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Gly Ser Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Val Asn Trp Asp Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1045

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1045

Gly Phe Thr Phe Thr Thr His Trp
1 5

<210> 1046

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1046

Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Gly Ser

1 5

<210> 1047

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1047

Ala Arg Arg Val Asn Trp Asp Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 1048

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1048

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1049

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1049

Gln Asn Val Gly Thr Asn

1 5

<210> 1050

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<

400> 1050

Ser Ala Ser

1

<210> 1051

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1051

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 1052

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1052

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Thr Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Ala Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 1053

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1053

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 1054

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1054

Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 1055

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1055

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 1056

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1056

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Gly Tyr Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Val

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asp Arg His Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 1057

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1057

Gln Asn Val Gly Tyr Asn

1 5

<210> 1058

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1058

Ser Ala Ser

1

<210> 1059

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1059

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 1060

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1060

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 1061

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1061

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 1062

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1062

Ala Arg Glu Glu Val Ser Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 1063

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1063

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr

1 5

<210> 1064

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1064

Asp Thr Gly

1

<210> 1065

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1065

Leu Leu Ser Tyr Ser Gly Ala Ser Trp Val

1 5 10

<210> 1066

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1066

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1067

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1067

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1068

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1068

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1069

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1069

Gln Gly Ile Gly Asn Tyr

1 5

<210> 1070

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1070

Ser Ala Ser

1

<210> 1071

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1071

Gln Gln Leu Lys Asp Tyr Pro Ile Thr

1 5

<210> 1072

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1072

Gly Phe Ser Leu Ser His Phe Ser

1 5

<210> 1073

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1073

Phe Asp Pro Glu Glu Gly Gly Thr

1 5

<210> 1074

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1074

Ala Thr Gly Ile Trp Tyr Ser Ser Gly Trp Pro Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 1075

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400>

1075

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1076

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1076

Leu Gly Ser

1

<210> 1077

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1077

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 1078

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1078

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1079

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1079

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1080

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1080

Ala Thr Val Ser Arg Val Arg Gly Val Ile Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 1081

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1081

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 1082

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1082

Leu Gly Ser

1

<210> 1083

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1083

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1084

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1084

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1085

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1085

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1086

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1086

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1087

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1087

Gln Ser Val Asp Ser Ser

1 5

<210> 1088

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1088

Asp Ala Ser

1

<210> 1089

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1089

Gln Gln Tyr Lys Asp Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 1090

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1090

Gly Gly Thr Phe Gly Thr Tyr Ala

1 5

<210> 1091

<211> 8

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1091

Ile Thr Pro Ile Ser Ala Thr Ile

1 5

<210> 1092

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1092

Ala Arg Gly Phe Glu Tyr Ser Asp Gly Leu Leu Asp Asp

1 5 10

<210> 1093

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1093

Gln Ser Leu Phe Tyr Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 1094

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1094

Arg Leu Ser

1

<210> 1095

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1095

Met Gln His Met Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 1096

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1096

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 1097

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1097

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 1098

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1098

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Arg Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 1099

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1099

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 1100

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1100

Gly Asn Asn

1

<210> 1101

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1101

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ile Tyr Val Val

1 5 10

<210> 1102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1102

Ser Gly Ser Ile Ser Ser Thr Asn Trp

1 5

<210> 1103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1103

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 1104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1104

Ala Arg Val Gly Pro Ala Ala Ile Tyr Tyr

1 5 10

<210> 1105

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1105

Ser Asn Asn Val Gly Tyr Glu Gly

1 5

<210> 1106

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1106

Arg Asn Asn

1

<210> 1107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1107

Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu Asn Ala Val Val

1 5 10

<210> 1108

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1108

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1109

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1109

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1110

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1110

Ala Thr Ala Lys Pro Gly Ile Ala Val Ala Gly Gln Asn Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<210> 1111

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1111

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 1112

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1112

Leu Gly Ser

1

<210> 1113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1113

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1114

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 1115

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1115

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 1116

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1116

Ala Ser Ser Pro Ile Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Trp Gly Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1117

Ser Gly Ile Asp Val Arg Thr Asn Lys

1 5

<210> 1118

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1118

Phe Gln Ser Asp Ser Asp Lys

1 5

<210> 1119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1119

Leu Ile Trp His Thr Ser Gly Trp Val

1 5

<210> 1120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1120

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1121

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1121

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1122

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1122

Ala Thr Gly Pro Ala Ala Ala Gly Val Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1123

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1123

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1124

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1124

Leu Gly Ser

1

<210> 1125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1125

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1126

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 1127

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1127

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 1128

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1128

Ala Arg Asp Val Met Val Tyr Cys Ser Ser Thr Ser Cys Tyr Phe Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 1129

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1129

Gln Asp Ile Arg Asp Tyr

1 5

<210> 1130

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1130

Asp Ala Ser

1

<210> 1131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1131

Gln Gln Phe Glu Asn Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 1132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1132

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210

> 1133

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1133

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1134

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1134

Ala Thr Gly Gly Tyr Ser Ser Gly Phe Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 1135

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1135

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 1136

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1136

Leu Gly Ser

1

<210> 1137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1137

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1138

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1139

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1140

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1140

Ala Thr Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 1141

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400>

1141

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Asn Asn Phe

1 5 10

<210> 1142

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1142

Leu Gly Ser

1

<210> 1143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1143

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1144

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 1145

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1145

Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 1146

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1146

Ala Arg Asp Leu Phe Asp Phe Trp Trp Asp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 1147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1147

Gln Ser Val Ser Ser Met Tyr

1 5

<210> 1148

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1148

Gly Ala Ser

1

<210> 1149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1149

Gln Gln Tyr Val Ser Ser Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 1150

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1150

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1151

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1151

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1152

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1152

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1153

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1153

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 1154

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1154

Asp Ala Ser

1

<210> 1155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1155

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Gln Thr
1 5

<210> 1156

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1156

Gly Gly Thr Phe Asn Asn Tyr Gly
1 5

<210> 1157

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1157

Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Thr
1 5

<210> 1158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1158

Ala Arg Asp Arg Met Ala Ala Asp Gly Met Ala Val Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 1159

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1159

Ser Ser Asn Ile Gly Arg His Phe
1 5

<210> 1160

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1160

Lys Asn Asp
1

<210> 1161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1161

Ser Ser Trp Asp Ala Ala Leu Asn Gly Val Val
1 5 10

<210> 1162

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1162

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser
1 5

<210> 1163

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1163

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1164

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1164

Ala Thr Glu Val Pro Met Val Arg Gly Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1165

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1165

Gln Thr Leu Leu Tyr Ile Asn Glu Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 1166

<

211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1166

Leu Gly Ser

1

<210> 1167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1167

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1168

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr

1 5 10

<210> 1169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1169

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 1170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1170

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Ser Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 1171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1171

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 1172

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1172

Gly Asn Asn

1

<210> 1173

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1173

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Tyr Val Val

1 5 10

<210> 1174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1174

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1175

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1175

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1176

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1176

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1177

<

211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1177

Gln Asn Val Tyr Gly Glu

1 5

<210> 1178

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1178

Asp Thr Phe

1

<210> 1179

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1179

Gln Gln Arg Arg Asp Trp Pro Ile Thr

1 5

<210> 1180

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1180

Gly Phe Thr Phe Gly Thr Ser Ser

1 5

<210> 1181

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1181

Ile Ser Phe Asp Gly Thr Glu Ile

1 5

<210> 1182

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1182

Ala Lys Gly Ser Gly Asn Ile Tyr Phe Tyr Ser Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 1183

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1183

Gln Ser Ile Ser Gly Trp

1 5

<210> 1184

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1184

Glu Thr Ser

1

<210> 1185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1185

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 1186

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1186

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1187

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1187

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1188

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1188

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1189

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1190

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1190

Leu Gly Ser

1

<210> 1191

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1191

Met Gln Ala Leu Gln Ser Pro Val Thr

1 5

<210> 1192

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1192

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1193

<211> 8

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1193

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1194

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1194

Ala Thr Asp Ser Arg Asp Gly Pro Ala Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Met Asp Val

20

<210> 1195

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1195

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1196

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1196

Leu Gly Ser

1

<210> 1197

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1197

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1198

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1198

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 1199

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1199

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 1200

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1200

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Asn Pro Asp

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 1201

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1201

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1202

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1202

Leu Gly Ser

1

<210> 1203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1203

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 1204

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1204

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Gly Gly Met Ser

1 5 10

<210> 1205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1205

Ile Asp Trp Asn Asp Asp Lys

1 5

<210> 1206

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1206

Ala Arg Ile Arg Gly Met Thr Trp Gly Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 1207

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1207

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 1208

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1208

Gly Ala Ser

1

<210> 1209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1209

Gln Gln Tyr Gly Thr Thr Pro Phe Ala

1 5

<210> 1210

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1210

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Tyr

1 5

<210> 1211

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1211

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 1212

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1212

Ala Arg Asp Gly Ala Phe Tyr Tyr Gly Ser Glu Asn Tyr Tyr Asn Ala
1 5 10 15

Gly Trp Phe Asp Pro
20

<210> 1213

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1213

Gln Ser Leu Leu Ser Gly Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 1214

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1214

Leu Gly Ser
1

<210> 1215

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1215

Met Gln Ala Leu Lys Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 1216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1216

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr

1 5

<210> 1217

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1217

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ile Thr

1 5

<210> 1218

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1218

Ala Arg Ala Gly Leu Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Ala Pro Ser Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 1219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1219

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 1220

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1220

Glu Val Ser

1

<210> 1221

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1221

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Leu Val

1 5 10

<210> 1222

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1222

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 1223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1223

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 1224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1224

Ala Arg Gly Ala Trp Glu Leu Arg Leu Gly Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 1225

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1225

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 1226

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1226

Gly Tyr Ser

1

<210> 1227

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1227

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Tyr Val Val

1 5 10

<210> 1228

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1228

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 1229

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1229

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 1230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1230

Ala Lys Asp Val Asn Arg Ile Leu Val Ala Gly Met Val Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 1231

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1231

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1232

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1232

Leu Gly Ser

1

<210> 1233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1233

Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 1234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1234

Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala

1 5

<210> 1235

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1235

Ile Ser Trp Lys Ser Gly Gly Ile

1 5

<210> 1236

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1236

Val Lys Asp Pro Thr Leu Val Ala Thr Asp Arg Ala Phe Asn Ile
1 5 10 15

<210> 1237

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1237

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 1238

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1238

Leu Gly Ser
1

<210> 1239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1239

Met Gln Tyr Leu Gln Thr Pro Asp Thr
1 5

<210> 1240

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1240

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1241

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1242

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1242

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1243

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1243

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Ile His

1 5 10

<210> 1244

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1244

Thr Leu Ser

1

<210> 1245

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1245

Met Gln Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 1246

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1246

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 1247

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1247

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 1248

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1248

Ala Lys Glu Asp Arg Leu Arg Phe Leu Glu Trp Leu Phe Tyr Gly Met
1 5 10 15

Asp Val

<210> 1249

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1249

His Asp Ile Tyr Thr Tyr
1 5

<210> 1250

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1250

Asp Ala Ser
1

<210> 1251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1251

Gln Gln Tyr Asp Asn His Pro Pro Glu Val Thr
1 5 10

<210> 1252

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1252

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1253

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1253

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1254

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1254

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1255

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1255

Gln Asp Ile Asp Asp Asp

1 5

<210> 1256

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1256

Glu Ala Ser

1

<210> 1257

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1257

Leu Gln His Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 1258

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1258

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1259

<211> 8

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1259

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1260

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1260

Ala Thr Glu Asp Pro Gly Pro Val Ala Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1261

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1261

Gln Ser Leu Leu Tyr Ile Asn Gly Tyr His Tyr
1 5 10

<210> 1262

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1262

Leu Gly Ser
1

<210> 1263

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1263

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 1264

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1264

Gly Tyr Met Phe Thr Asn Tyr Pro

1 5

<210> 1265

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1265

Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210> 1266

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1266

Ala Arg Glu Gly Met Phe Tyr Tyr Gly Leu Glu Ser Tyr Tyr Lys Gly

1 5 10 15

Gly Trp Phe Asp Pro

20

<210> 1267

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1267

Gln Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1268

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1268

Leu Ala Ser

1

<210> 1269

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1269

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 1270

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1270

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1271

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1271

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1272

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1272

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val
20

<210> 1273

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1273

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 1274

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1274

Thr Leu Ser
1

<210> 1275

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1275

Met Gln Arg Leu Gln Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 1276

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1276

Thr Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 1277

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1277

Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 1278

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1278

Val Arg Asp Gln Asn Tyr Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 1279

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1279

Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

1 5

<210> 1280

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1280

Asp Ala Ser

1

<210> 1281

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1281

Gln Gln Phe Glu Asn Leu Pro Ile Thr

1 5

<210> 1282

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1282

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1283

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1283

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1284

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1284

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val
20

<210> 1285

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1285

Arg Asp Ile Ser Asp Ser
1 5

<210> 1286

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1286

Asp Ala Ser
1

<210> 1287

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1287

His Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 1288

<211
> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1288

Gly Phe Asn Phe Arg Gly Tyr Ala

1 5

<210> 1289

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1289

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 1290

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1290

Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Ile Gly Tyr Gly Gly His Ile Asp His

1 5 10 15

<210> 1291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1291

Ser Gly Ile Asp Val Ala Thr Tyr Met

1 5

<210> 1292

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1292

Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys

1 5

<210> 1293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1293

Leu Ile Trp His Gly Ser His Tyr Val

1 5

<210> 1294

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1294

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1295

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1295

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1296

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1296

Ala Thr Gly Val Pro Ala Ala Ile Gly Val Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 1297

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1297

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1298

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1298

Trp Gly Ser

1

<210> 1299

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1299

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1300

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1300

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1301

<211> 8

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1301

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1302

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1302

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1303

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1303

Gln Asn Ile Asp Ser Ser

1 5

<210> 1304

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1304

Tyr Ala Ser

1

<210> 1305

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1305

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 1306

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1306

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1307

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1307

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1308

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1308

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1309

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1309

Gln Ser Val Tyr Asn Asn Tyr

1 5

<210> 1310

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1310

Asp Ala Ser

1

<210> 1311

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1311

Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210

> 1312

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1312

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 1313

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1313

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 1314

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1314

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Asn Pro Asp

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 1315

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1315

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1316

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1316

Leu Gly Ser

1

<210> 1317

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1317

Met Gln Ala Arg Gln Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 1318

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1318

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1319

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1320

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1320

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1321

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1321

Glu Ser Val Thr Thr Phe

1 5

<210> 1322

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1322

Asp Ala Ser

1

<210> 1323

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1323

His Gln His Thr Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 1324

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1324

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1325

<211> 8

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1325

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1326

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1326

Ala Thr Glu Val Gly Tyr Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Ile Ser Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 1327

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1327

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly His Asn Phe

1 5 10

<210> 1328

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1328

Leu Gly Ser

1

<210> 1329

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1329

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 1330

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1330

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1331

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1331

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1332

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1332

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val
20

<210> 1333

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1333

Gln Thr Met Asn Asn Tyr
1 5

<210> 1334

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1334

Asp Ala Ser
1

<210> 1335

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1335

Gln Gln Tyr Gly Asp Trp Leu Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 1336

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1336

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 1337

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1337

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 1338

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1338

Ala Thr Ala Phe Pro Glu Ala Thr Ile Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 1339

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1339

Gln Ser Leu Leu Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1340

<211> 3

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1340

Trp Gly Ser

1

<210> 1341

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1341

Met Gln Ala Val Gln Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 1342

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1342

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ala

1 5

<210> 1343

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1343

Ile Ile Pro Ile Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1344

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1344

Ala Arg Asp Asp Thr Ala Arg Arg Val Arg Gly Val Pro Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Met Asp Val

20

<210> 1345

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1345

Arg Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr His

1 5 10

<210> 1346

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1346

Ser Leu Ser

1

<210> 1347

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1347

Met Gln Arg Lys Glu Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 1348

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1348

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210

> 1349

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1349

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 1350

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1350

Ala Arg Gly Pro Trp Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Ala

1 5 10 15

Tyr Tyr Met Asp Val

20

<210> 1351

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1351

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 1352

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1352

Leu Gly Ser

1

<210> 1353

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1353

Met Gln Ala Leu His Thr Pro Gly Val Thr

1 5 10

<210> 1354

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1354

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 1355

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1355

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1356

<211> 377

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1356

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110
Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg

115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys

130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr

195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln

260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn

305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile

340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln

355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375

<210> 1357

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1357

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 1358

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1358

Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala

1 5 10 15

Pro Ala Arg Gln Ala

20

<210> 1359

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1359

Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala

1 5 10 15

Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile

20 25 30

Leu Glu

<210> 1360

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1360

Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu

1 5 10 15

Glu

<210> 1361

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1361

Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala

1 5 10 15

<210> 1362

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1362

Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala

1 5 10 15

Cys Gly Ser Leu Pro Pro Ser Ser

20

<210> 1363

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1363

Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu
1 5 10 15

<210> 1364

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1364

Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe
1 5 10 15

Thr Ile Arg Cys Gly Phe
20

<210> 1365

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1365

Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val
1 5 10 15

Thr Val Ser

<210> 1366

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1366

Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His
20

<210> 1367

<211> 26

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1367

Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala
1 5 10 15

Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser
20 25

<210> 1368

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1368

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 1369

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1369

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15

<210> 1370

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1370

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Xaa Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Ser Ala Asp Asn Pro Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Xaa Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1371

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Tyr, Gln, Ser or Ala

<400> 1371

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Xaa Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 1372

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1372

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Xaa Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Xaa Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1373

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1373

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Xaa Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Xaa Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1374
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (33)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (105)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<400> 1374
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Xaa Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Xaa Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1375

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1375

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Xaa Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Asn Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Xaa Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1376

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1376

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

<210> 1377

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1377

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 1378

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (32)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (53)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1378

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Ile Cys Arg Val Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Xaa
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Glu Ala Thr Xaa Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Xaa Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1379

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Gln, Ser, Ala or Asp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32)

<223> Tyr, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (53)

<223> Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Tyr, Phe or His

<400> 1379

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Xaa Ile Ser Ser Xaa
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Xaa Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Xaa Ser Thr Pro Pro
85 90 95

<210> 1380

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (32)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (53)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1380

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Xaa
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Thr Xaa Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Xaa Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1381

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (32)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (53)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1381

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Xaa
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Thr Xaa Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Xaa Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1382

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (32)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (53)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1382

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Xaa
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Glu Ala Thr Xaa Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Xaa Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1383

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1383

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 1384

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1384

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10 15

<210> 1385

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (57)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221

> MOD_RES

<222> (104)

<223> Met, Leu, Phe or Ala

<400> 1385

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Arg Pro Gly Val
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Xaa Thr Xaa Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 1386

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (57)

<223> Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Gln, Ser or Ala

<400> 1386

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 1387
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (57)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (59)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (104)
<223> Met, Leu, Phe or Ala
<400> 1387
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1388

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (57)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (104)

<

223> Met, Leu, Phe or Ala

<400> 1388

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1389

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (57)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (104)

<223> Met, Leu, Phe or Ala

<400> 1389

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1390

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (57)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (104)

<223> Met, Leu, Phe or Ala

<400> 1390

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Xaa Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1391
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1391
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

<210> 1392
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 1392

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 1393

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (90)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1393

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Xaa Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ile Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Xaa Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Arg Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Xaa Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

100 105

<210> 1394

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)

<223> Arg, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (53)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (91)

<223> Arg, Tyr, Phe or His

<400> 1394

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Xaa Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Xaa Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

<210> 1395

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (90)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1395

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Xaa Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Xaa Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1396

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES
<222> (90)
<223> Trp, Tyr, Phe or His
<400> 1396

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Xaa Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Xaa Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1397
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES
<222> (24)
<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp
<220><221> MOD_RES
<222> (52)
<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp
<220><221> MOD_RES
<222> (90)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1397

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Xaa Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Xaa Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Xaa Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 1398

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1398

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 1399

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1399

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10 15

<210> 1400

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (103)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1400

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa His

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Xaa Ser Xaa Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 1401

<211

> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1401

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Xaa Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 1402

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (103)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1402

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa His

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Xaa Ser Xaa Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1403

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (103)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1403

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa His

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Xaa Ser Xaa Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1404
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (31)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (52)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (103)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (105)
<223> Trp, Tyr, Phe or His
<400> 1404

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa His
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Xaa Ser Xaa Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1405

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (103)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1405

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa His

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Xaa Ser Xaa Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1406
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1406
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95
<210> 1407

<

211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1407

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 1408

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (50)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<400> 1408

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Xaa Ala Lys Thr Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1409

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (50)

<223> Gln, Ser, Ala or Asp

<400> 1409

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Xaa Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Xaa Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

<210> 1410

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<220><221> MOD_RES
<222> (50)
<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp
<400> 1410

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Xaa Ala Lys Thr Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1411
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES
<222> (28)
<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp
<220><221> MOD_RES
<222> (50)
<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp
<400> 1411

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Xaa Ala Lys Thr Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1412

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1412

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 1413

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1413

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10 15

<210> 1414

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1414

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Asn Asp Lys Phe

50 55 60

Lys Val Lys Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 1415

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1415

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Xaa Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 1416

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220

><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1416

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1417

<211
> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (31)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (52)
<223> Asn, Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (105)
<223> Trp, Tyr, Phe or His
<400> 1417

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1418
<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1418

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1419

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (52)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (105)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<400> 1419

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Xaa Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Xaa Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1420

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1420

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

<210> 1421

<

211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1421

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 1422

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1422

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro

85 90 95

<210> 1423

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (93)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<400> 1423

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Ile Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Ile Ala

20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Xaa Xaa Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1424

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (93)

<223> Gln, Ser, Ala or Asp

<400> 1424

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Xaa Xaa Thr Pro Pro

85 90 95

<210> 1425

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (93)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<400> 1425

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Ile Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Xaa Xaa Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1426

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (92)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (93)

<223> Asn, Gln, Ser, Ala or Asp

<400> 1426

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Ile Ala
20 25 30
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Leu Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Xaa Xaa Tyr Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1427
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1427
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 1428

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1428

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15

<210> 1429

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1429

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30

Xaa Ile Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Xaa Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 1430
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (31)
<223> Gln, Ser or Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (33)
<223> Tyr, Phe or His
<220><221> MOD_RES
<222> (59)
<223> Gln, Ser or Ala
<400> 1430
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30
Xaa Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg

<210> 1431

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1431

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30

Xaa Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1432

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223

> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1432

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr

20 25 30

Xaa Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1433

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (33)

<223> Trp, Tyr, Phe or His

<220><221> MOD_RES

<222> (59)

<223> Asn, Gln, Ser or Ala

<400> 1433

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30

Xaa Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1434

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1434

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1435

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1435

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1436

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1436

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1437

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1437

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Ser Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Asn Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Lys Thr Ala Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1438

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1438

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1439
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1439
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr
20 25 30
Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1440

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1440

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1441

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1441

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Lys Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Ile Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Leu Pro Met Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1442

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1442

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn His
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Asn Ser Trp Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1443
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1443
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn His
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Asn Ser Trp Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1444
<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1444

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn His
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Asn Ser Trp Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1445

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1445

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn His
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Leu Tyr Tyr Asn Ser Trp Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1446

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1446

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1447

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1447

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 1448

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1448

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1449

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1449

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Thr His Asp Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 1450

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1450

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1451

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1451

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1452

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1452

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 1453

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1453

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Ala Thr Asn Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1454

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1454

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Glu Ala Thr Asn Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1455

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1455

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Val Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Glu Ala Thr Asn Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1456

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1456

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Asn Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1457

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1457

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Asn Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1458

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1458

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Asn Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 1459

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1459

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 1460

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1460

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1461

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1461

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Ile Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1462

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1462

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Arg Ile Ala

20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 1463

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1463

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu
115 120 125
Arg Ala Asp

130
<210> 1464
<211> 131
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<400> 1464
Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15
Ser Phe Thr Val His Cys Gly Phe Leu Gly Pro Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30
Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asp Gly Ala Gly Gly Thr Lys Leu
35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Leu Gly Thr Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60
Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ala Leu Glu Asp
65 70 75 80
Ser Gly Ala Ser Ser Pro Phe Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95
Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ser Cys Gly Ser Leu Pro Pro
100 105 110
Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Val Pro Ile Leu
115 120 125

Arg Ala Asp
130
<210> 1465
<211> 126
<212> PRT
<213> Callithrix jacchus
<400> 1465

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Lys Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15
Ser Phe Ile Val His Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30
Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asp Gly Ala Gly Gly Thr Arg Leu
35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Leu Gly Thr Arg Gln Trp Ala Pro Ala His

50 55 60
Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Val Leu Glu Glu
65 70 75 80
Pro Gly Ala Ser Ser Pro Ser Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95
Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro
100 105 110
Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp
115 120 125

<210> 1466
<211> 131
<212> PRT
<213> Macaca mulatta
<400> 1466
Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15
Ser Phe Thr Val His Cys Gly Phe Leu Gly Pro Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30
Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asp Gly Ala Gly Gly Thr Lys Leu
35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Leu Gly Thr Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60
Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ala Leu Glu Asp
65 70 75 80
Ser Gly Ala Ser Ser Pro Phe Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ser Cys Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Val Pro Ile Leu

115 120 125

Arg Ala Asp

130

<210> 1467

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1467

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu

115 120 125

Arg Ala Asp

130

<210> 1468

<211> 151

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1468

Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15

Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala
20 25 30

Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly

50 55 60

Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp
65 70 75 80

Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu
85 90 95

Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe
100 105 110

Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly
115 120 125

Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro

130 135 140

Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp
145 150

<210> 1469

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1469

Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe
1 5 10 15

Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr
20 25 30

Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val

35 40 45

Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala

50 55 60

Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly

65 70 75 80

Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser

85 90 95

Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala

100

<210> 1470

<211> 179

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1470

Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys

1 5 10 15

Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala

20 25 30

Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly

35 40 45

Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly

50 55 60

Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp

65 70 75 80

Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu

85 90 95

Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe

100 105 110

Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly

115 120 125

Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro
130 135 140
Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu Gly Val Ser Gly
145 150 155 160
Val Leu Leu Phe Gly Cys Val Tyr Leu Leu His Leu Leu Arg Arg His
165 170 175
Lys His Arg

<210> 1471
<211> 191
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1471
Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15
Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala
20 25 30
Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly
50 55 60
Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp
65 70 75 80
Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu
85 90 95
Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe
100 105 110
Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly

115 120 125
Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Val Pro Pro Thr Pro
130 135 140

Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu Gly Val Ser Gly
145 150 155 160
Val Leu Leu Phe Asp Cys Gly Tyr Leu Leu His Leu Leu Cys Arg Gln
165 170 175
Lys His Arg Pro Ala Pro Arg Leu Gln Pro Ser His Thr Ser Ser
180 185 190

<210> 1472
<211> 211
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1472
Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15
Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala
20 25 30
Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Trp Leu Ser Ala Pro Pro Thr
35 40 45

Pro Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu Gly Val Ser
50 55 60
Gly Val Leu Leu Phe Gly Cys Val Tyr Leu Leu His Leu Leu Arg Arg
65 70 75 80
His Lys His Arg Pro Ala Pro Arg Leu Gln Pro Ser Arg Thr Ser Pro
85 90 95
Gln Ala Pro Arg Ala Arg Ala Trp Ala Pro Ser Gln Ala Ser Gln Ala
100 105 110
Ala Leu His Val Pro Tyr Ala Thr Ile Asn Thr Ser Cys Arg Pro Ala

115 120 125
Thr Leu Asp Thr Ala His Pro His Gly Gly Pro Ser Trp Trp Ala Ser
130 135 140
Leu Pro Thr His Ala Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Ala Trp Ala
145 150 155 160

Ser Thr Pro Ile Pro Ala Arg Gly Ser Phe Val Ser Val Glu Asn Gly
165 170 175
Leu Tyr Ala Gln Ala Gly Glu Arg Pro Pro His Thr Gly Pro Gly Leu
180 185 190

Thr Leu Phe Pro Asp Pro Arg Gly Pro Arg Ala Met Glu Gly Pro Leu
195 200 205
Gly Val Arg
210

<210> 1473
<211> 189
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1473
Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15
Val Thr Ala Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu Arg
20 25 30

Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu Gly Val Ser Gly Val Leu Leu Phe Gly
35 40 45
Cys Val Tyr Leu Leu His Leu Leu Arg Arg His Lys His Arg Pro Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Gln Pro Ser Arg Thr Ser Pro Gln Ala Pro Arg Ala Arg
65 70 75 80
Ala Trp Ala Pro Ser Gln Ala Ser Gln Ala Ala Leu His Val Pro Tyr
85 90 95
Ala Thr Ile Asn Thr Ser Cys Arg Pro Ala Thr Leu Asp Thr Ala His

100 105 110
Pro His Gly Gly Pro Ser Trp Trp Ala Ser Leu Pro Thr His Ala Ala
115 120 125
His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Ala Trp Ala Ser Thr Pro Ile Pro Ala
130 135 140

Arg Gly Ser Phe Val Ser Val Glu Asn Gly Leu Tyr Ala Gln Ala Gly
145 150 155 160
Glu Arg Pro Pro His Thr Gly Pro Gly Leu Thr Leu Phe Pro Asp Pro
165 170 175

Arg Gly Pro Arg Ala Met Glu Gly Pro Leu Gly Val Arg
180 185

<210> 1474
<211> 74
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1474
Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15
Val Thr Ala Gly Leu Ser Val Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu Arg
20 25 30

Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu Gly Val Ser Gly Val Leu Leu Phe Asp
35 40 45
Cys Gly Tyr Leu Leu His Leu Leu Cys Arg Gln Lys His Arg Pro Ala
50 55 60
Pro Arg Leu Gln Pro Ser His Thr Ser Ser
65 70

<210> 1475
<211> 203
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1475
Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys

1 5 10 15
Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala
20 25 30

Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly
50 55 60
Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp
65 70 75 80

Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu
85 90 95
Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe
100 105 110
Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly
115 120 125
Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Gly Ala Gly Ala Arg Gly Pro
130 135 140
Gly Gly Gln Gly Gly Ala Arg Glu Leu Ala Thr His Leu Ile Leu Val

145 150 155 160
Ser Val Pro Arg Ala Leu Cys Pro Ala Asp Ser Cys Pro His Ser Ala
165 170 175
Gly Arg Pro Gly Arg Asp Leu Gly Gly Leu Arg Ser Pro Pro Leu Trp
180 185 190
Leu Cys Leu Pro Pro Ser Ser Ala Ala Pro Thr
195 200

<210> 1476

<211> 230

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1476

Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15
Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala
20 25 30

Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly
50 55 60
Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ala Gln Ile Ser

65 70 75 80
Pro Arg Gly Pro Lys Ile Gly Gly Pro Pro Cys Pro Arg Pro Gly Pro
85 90 95
Ala Gly Lys Pro Arg Ala Ala Ser Leu Ser Ser Trp Lys Ala Leu Gly
100 105 110
Pro Ala Ala Pro Ala Pro Thr Pro Pro Ser Ala Ala Ser Leu Arg Pro
115 120 125
Ser Gln Ala Ala Leu His Val Pro Tyr Ala Thr Ile Asn Thr Ser Cys
130 135 140

Arg Pro Ala Thr Leu Asp Thr Ala His Pro His Gly Gly Pro Ser Trp
145 150 155 160
Trp Ala Ser Leu Pro Thr His Ala Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala
165 170 175
Ala Trp Ala Ser Thr Pro Ile Pro Ala Arg Gly Ser Phe Val Ser Val
180 185 190
Glu Asn Gly Leu Tyr Ala Gln Ala Gly Glu Arg Pro Pro His Thr Gly
195 200 205
Pro Gly Leu Thr Leu Phe Pro Asp Pro Arg Gly Pro Arg Ala Met Glu

210 215 220
Gly Pro Leu Gly Val Arg
225 230
<210> 1477
<211> 182
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1477

Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15
Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala
20 25 30

Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly
50 55 60
Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp
65 70 75 80
Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu
85 90 95
Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe

100 105 110
Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Gly Cys Ser Ser Arg Pro Leu Cys
115 120 125
His Tyr Gln His Gln Leu Pro Pro Ser Tyr Phe Gly His Ser Ser Pro
130 135 140
Pro Trp Gly Ala Val Leu Val Gly Val Thr Pro His Pro Arg Cys Thr
145 150 155 160
Pro Ala Pro Gly Pro Cys Arg Leu Gly Leu His Thr His Pro Cys Thr
165 170 175

Trp Gln Leu Cys Leu Cys
180

<210> 1478

<211> 183

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1478

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30
Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg
50 55 60
Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly
65 70 75 80
Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95
Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro
100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Gly Ala Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly Gln Gly
115 120 125
Gly Ala Arg Glu Leu Ala Thr His Leu Ile Leu Val Ser Val Pro Arg
130 135 140
Ala Leu Cys Pro Ala Asp Ser Cys Pro His Ser Ala Gly Arg Pro Gly
145 150 155 160
Arg Asp Leu Gly Gly Leu Arg Ser Pro Pro Leu Trp Leu Cys Leu Pro
165 170 175
Pro Ser Ser Ala Ala Pro Thr

180
<210> 1479
<211> 210
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1479
Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15
Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ala Gln Ile Ser Pro Arg Gly Pro

50 55 60

Lys Ile Gly Gly Pro Pro Cys Pro Arg Pro Gly Pro Ala Gly Lys Pro

65 70 75 80

Arg Ala Ala Ser Leu Ser Ser Trp Lys Ala Leu Gly Pro Ala Ala Pro

85 90 95

Ala Pro Thr Pro Pro Ser Ala Ala Ser Leu Arg Pro Ser Gln Ala Ala

100 105 110

Leu His Val Pro Tyr Ala Thr Ile Asn Thr Ser Cys Arg Pro Ala Thr

115 120 125

Leu Asp Thr Ala His Pro His Gly Gly Pro Ser Trp Trp Ala Ser Leu

130 135 140

Pro Thr His Ala Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Ala Trp Ala Ser

145 150 155 160

Thr Pro Ile Pro Ala Arg Gly Ser Phe Val Ser Val Glu Asn Gly Leu

165 170 175

Tyr Ala Gln Ala Gly Glu Arg Pro Pro His Thr Gly Pro Gly Leu Thr

180 185 190

Leu Phe Pro Asp Pro Arg Gly Pro Arg Ala Met Glu Gly Pro Leu Gly

195 200 205

Val Arg

210

<210> 1480

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1480

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Gly Cys Ser Ser Arg Pro Leu Cys His Tyr Gln His

100 105 110

Gln Leu Pro Pro Ser Tyr Phe Gly His Ser Ser Pro Pro Trp Gly Ala

115 120 125

Val Leu Val Gly Val Thr Pro His Pro Arg Cys Thr Pro Ala Pro Gly

130 135 140

Pro Cys Arg Leu Gly Leu His Thr His Pro Cys Thr Trp Gln Leu Cys

145 150 155 160

Leu Cys

<

210> 1481

<211> 66

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1481

Gly Ala Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly Gln Gly Gly Ala Arg Glu Leu

1 5 10 15

Ala Thr His Leu Ile Leu Val Ser Val Pro Arg Ala Leu Cys Pro Ala

20 25 30

Asp Ser Cys Pro His Ser Ala Gly Arg Pro Gly Arg Asp Leu Gly Gly

35 40 45

Leu Arg Ser Pro Pro Leu Trp Leu Cys Leu Pro Pro Ser Ser Ala Ala
50 55 60
Pro Thr
65

<210> 1482
<211> 154
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1482

Ala Gln Ile Ser Pro Arg Gly Pro Lys Ile Gly Gly Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15
Arg Pro Gly Pro Ala Gly Lys Pro Arg Ala Ala Ser Leu Ser Ser Trp
20 25 30

Lys Ala Leu Gly Pro Ala Ala Pro Ala Pro Thr Pro Pro Ser Ala Ala
35 40 45
Ser Leu Arg Pro Ser Gln Ala Ala Leu His Val Pro Tyr Ala Thr Ile
50 55 60
Asn Thr Ser Cys Arg Pro Ala Thr Leu Asp Thr Ala His Pro His Gly
65 70 75 80
Gly Pro Ser Trp Trp Ala Ser Leu Pro Thr His Ala Ala His Arg Pro
85 90 95
Gln Gly Pro Ala Ala Trp Ala Ser Thr Pro Ile Pro Ala Arg Gly Ser

100 105 110
Phe Val Ser Val Glu Asn Gly Leu Tyr Ala Gln Ala Gly Glu Arg Pro
115 120 125
Pro His Thr Gly Pro Gly Leu Thr Leu Phe Pro Asp Pro Arg Gly Pro
130 135 140
Arg Ala Met Glu Gly Pro Leu Gly Val Arg
145 150

<210> 1483

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1483

Ala Gln Ile Ser Pro Arg Gly Pro Lys Ile Gly Gly Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

Arg Pro Gly Pro Ala Gly Lys Pro Arg Ala Ala Ser Leu Ser Ser Trp
20 25 30

Lys Ala Leu Gly Pro Ala Ala Pro Ala Pro Thr Pro Pro Ser Ala Ala
35 40 45

Ser Leu Arg Pro
50

<210> 1484

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1484

Gly Cys Ser Ser Arg Pro Leu Cys His Tyr Gln His Gln Leu Pro Pro
1 5 10 15

Ser Tyr Phe Gly His Ser Ser Pro Pro Trp Gly Ala Val Leu Val Gly
20 25 30

Val Thr Pro His Pro Arg Cys Thr Pro Ala Pro Gly Pro Cys Arg Leu
35 40 45

Gly Leu His Thr His Pro Cys Thr Trp Gln Leu Cys Leu Cys
50 55 60

<210> 1485

<

211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1485

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15
Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30
Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu
35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg
50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly
65 70 75 80
Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95
Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro
100 105 110
Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu
115 120 125
Arg

<210> 1486
<211> 130
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1486
Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15
Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30
Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu
35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60
Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu

115 120 125

Arg Ala

130

<210> 1487

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1487

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu

115 120 125

Arg Ala Asp Leu

130

<210> 1488

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1488

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu
35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly
65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro
100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu
115 120 125

Arg Ala Asp Leu Ala

130

<210> 1489

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1489

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp

100

<210> 1490

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1490

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu

100 105

<210> 1491

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1491

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu
35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg
50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly
65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala

100 105

<210> 1492

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1492

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu
35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly
65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys

100 105

<210> 1493

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1493

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly

100 105

<210> 1494

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1494

Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser

1 5 10 15

Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val

20 25 30

Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala

35 40 45

Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln
50 55 60
Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser
65 70 75 80
Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala
85 90 95
Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp

100

<210> 1495
<211> 104
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1495

Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser
1 5 10 15
Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val
20 25 30
Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala
35 40 45
Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln

50 55 60
Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser
65 70 75 80
Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala
85 90 95
Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu

100

<210> 1496
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1496

Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser

1 5 10 15

Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val

20 25 30

Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala

35 40 45

Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln

50 55 60

Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser

65 70 75 80

Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala

85 90 95

Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala

100 105

<210> 1497

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1497

Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser

1 5 10 15

Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val

20 25 30

Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala

35 40 45

Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln

50 55 60

Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser

65 70 75 80

Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala

85 90 95

Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys

100 105

<210> 1498

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1498

Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser

1 5 10 15

Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val

20 25 30

Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala

35 40 45

Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln

50 55 60

Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser

65 70 75 80

Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala

85 90 95

Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly

100 105

<210> 1499

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1499

Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe

1 5 10 15

Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr

20 25 30

Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val

35 40 45

Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala
50 55 60
Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser
85 90 95
Phe Pro Glu Gly Ser Trp
100

<210> 1500
<211> 103
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1500
Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe
1 5 10 15
Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr
20 25 30

Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val
35 40 45
Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala
50 55 60
Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80
Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser
85 90 95
Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu

100

<210> 1501
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1501

Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe
1 5 10 15
Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr
20 25 30
Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val
35 40 45
Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala

50 55 60
Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80
Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser
85 90 95
Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys
100 105

<210> 1502

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1502

Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe

1 5 10 15
Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr
20 25 30
Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val
35 40 45
Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala
50 55 60
Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser
85 90 95
Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly

100 105

<210> 1503

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1503

Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr
1 5 10 15

Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val
20 25 30

Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu
35 40 45

His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg
50 55 60

Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala
65 70 75 80

Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe
85 90 95

Pro Glu Gly Ser Trp

100

<210> 1504

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1504

Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr
1 5 10 15

Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val
20 25 30

Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu
35 40 45

His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg

50 55 60

Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala

65 70 75 80

Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe

85 90 95

Pro Glu Gly Ser Trp Glu

100

<210> 1505

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1505

Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr

1 5 10 15

Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val

20 25 30

Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu

35 40 45

His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg

50 55 60

Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala

65 70 75 80

Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe

85 90 95

Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala

100

<210> 1506

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1506

Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr

1 5 10 15

Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val
20 25 30

Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu
35 40 45
His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg
50 55 60
Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala
65 70 75 80
Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe
85 90 95
Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys

100
<210> 1507
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1507
Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr
1 5 10 15
Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val
20 25 30
Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu
35 40 45
His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg

50 55 60
Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala
65 70 75 80
Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe
85 90 95
Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly
100 105
<210> 1508

<211> 100

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1508

Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile

1 5 10 15

Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser

20 25 30

Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His

35 40 45

Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp

50 55 60

Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser

65 70 75 80

Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro

85 90 95

Glu Gly Ser Trp

100

<210> 1509

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1509

Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile

1 5 10 15

Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser

20 25 30

Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His

35 40 45

Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp

50 55 60

Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser

65 70 75 80

Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro

85 90 95

Glu Gly Ser Trp Glu

100

<210> 1510

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1510

Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile

1 5 10 15

Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser

20 25 30

Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His

35 40 45

Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp

50 55 60

Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser

65 70 75 80

Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro

85 90 95

Glu Gly Ser Trp Glu Ala

100

<210> 1511

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1511

Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile

1 5 10 15

Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser

20 25 30

Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His

35 40 45

Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp

50 55 60

Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser

65 70 75 80

Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro

85 90 95

Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys

100

<210> 1512

<211> 104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1512

Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile

1 5 10 15

Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser

20 25 30

Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His

35 40 45

Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp

50 55 60

Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser

65 70 75 80

Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro

85 90 95

Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly

100

<210> 1513

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1513

Met Arg Thr Gly Asn Thr Gln Ala Ala His Ala Thr Asn Met Gly Gln
1 5 10 15

Met Gln Thr Leu Val Leu Phe Ser Thr Leu Leu Thr Leu Cys Val Ser
20 25 30

Glu Ala Ser Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Asn
35 40 45

Leu Ser Ser Phe Ser Val His Cys Gly Val Leu Gly Tyr Ser Leu Ile
50 55 60

Ser Leu Val Thr Val Ser Cys Glu Gly Phe Val Asp Ala Gly Arg Thr
65 70 75 80

Lys Leu Ala Val Leu His Pro Glu Phe Gly Thr Gln Gln Trp Ala Pro
85 90 95

Ala Arg Gln Ala His Trp Glu Thr Pro Asn Ser Val Ser Val Thr Leu
100 105 110

Thr Met Gly Gln Ser Lys Ala Arg Ser Ser Leu Ala Asn Thr Thr Phe
115 120 125

Cys Cys Glu Phe Val Thr Phe Pro His Gly Ser Arg Val Ala Cys Arg

130 135 140

Asp Leu His Arg Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Thr Pro Ala Leu
145 150 155 160

Asn Leu Gln Ala Asp Leu Val Arg Ile Leu Gly Thr Ser Gly Val Phe
165 170 175

Leu Phe Gly Phe Ile Phe Ile Leu Cys Leu Arg Trp Gln Gln Arg His
180 185 190

Trp Cys Leu Ser Lys Ser Gln Pro Ser Leu Thr Ser Thr Gln Ala Gln
195 200 205

Val Glu Thr Gln Pro Pro His Leu Ala Ser Thr His Ser Ser Phe Ile
210 215 220

Ser Met Glu Asn Gly Leu Tyr Ala Leu Ala

225 230

<210> 1514

<211> 221

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1514

Met Gly Gln Met Gln Thr Leu Val Leu Phe Ser Thr Leu Leu Thr Leu
1 5 10 15

Cys Val Ser Glu Ala Ser Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu
20 25 30

Ala Thr Asn Leu Ser Ser Phe Ser Val His Cys Gly Val Leu Gly Tyr
35 40 45

Ser Leu Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Cys Glu Gly Phe Val Asp Ala
50 55 60

Gly Arg Thr Lys Leu Ala Val Leu His Pro Glu Phe Gly Thr Gln Gln
65 70 75 80

Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala His Trp Glu Thr Pro Asn Ser Val Ser
85 90 95

Val Thr Leu Thr Met Gly Gln Ser Lys Ala Arg Ser Ser Leu Ala Asn

100 105 110

Thr Thr Phe Cys Cys Glu Phe Val Thr Phe Pro His Gly Ser Arg Val
115 120 125

Ala Cys Arg Asp Leu His Arg Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Thr
130 135 140

Pro Ala Leu Asn Leu Gln Ala Asp Leu Val Arg Ile Leu Gly Thr Ser
145 150 155 160

Gly Val Phe Leu Phe Gly Phe Ile Phe Ile Leu Cys Leu Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Arg His Trp Cys Leu Ser Lys Ser Gln Pro Ser Leu Thr Ser Thr
180 185 190

Gln Ala Gln Val Glu Thr Gln Pro Pro His Leu Ala Ser Thr His Ser
195 200 205

Ser Phe Ile Ser Met Glu Asn Gly Leu Tyr Ala Leu Ala

210 215 220

<210> 1515

<211> 131

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1515

Ser Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Asn Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Ser Val His Cys Gly Val Leu Gly Tyr Ser Leu Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Cys Glu Gly Phe Val Asp Ala Gly Arg Thr Lys Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Phe Gly Thr Gln Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala His Trp Glu Thr Pro Asn Ser Val Ser Val Thr Leu Thr Met

65 70 75 80

Gly Gln Ser Lys Ala Arg Ser Ser Leu Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys

85 90 95

Glu Phe Val Thr Phe Pro His Gly Ser Arg Val Ala Cys Arg Asp Leu

100 105 110

His Arg Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Thr Pro Ala Leu Asn Leu

115 120 125

Gln Ala Asp

130

<210> 1516

<211> 152

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1516

Met Gly Gln Met Gln Thr Leu Val Leu Phe Ser Thr Leu Leu Thr Leu

1 5 10 15

Cys Val Ser Glu Ala Ser Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu

20 25 30

Ala Thr Asn Leu Ser Ser Phe Ser Val His Cys Gly Val Leu Gly Tyr

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Cys Glu Gly Phe Val Asp Ala

50 55 60

Gly Arg Thr Lys Leu Ala Val Leu His Pro Glu Phe Gly Thr Gln Gln

65 70 75 80

Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala His Trp Glu Thr Pro Asn Ser Val Ser

85 90 95

Val Thr Leu Thr Met Gly Gln Ser Lys Ala Arg Ser Ser Leu Ala Asn

100 105 110

Thr Thr Phe Cys Cys Glu Phe Val Thr Phe Pro His Gly Ser Arg Val

115 120 125

Ala Cys Arg Asp Leu His Arg Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Thr

130 135 140

Pro Ala Leu Asn Leu Gln Ala Asp

145 150

<210> 1517

<211> 363

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1517

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly
65 70 75 80
Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95
Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro
100 105 110
Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu
115 120 125

Arg Ala Asp Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
130 135 140
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
145 150 155 160
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
165 170 175
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
180 185 190
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

195 200 205
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
210 215 220
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
225 230 235 240
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
245 250 255
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
260 265 270

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
275 280 285
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
290 295 300
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
305 310 315 320

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
325 330 335
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

340 345 350
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 1518
<211> 363
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1518
Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15
Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu
20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu
35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg
50 55 60
Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly
65 70 75 80
Ser Gly Ala Ser Ser Pro Phe Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe
85 90 95
Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Ser Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110
Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu
115 120 125
Arg Ala Asp Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
130 135 140
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
145 150 155 160

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
165 170 175

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
180 185 190
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
195 200 205
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
210 215 220
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
225 230 235 240
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

245 250 255
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
260 265 270
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
275 280 285
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
290 295 300
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
305 310 315 320

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
325 330 335
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
340 345 350
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360
<210> 1519
<211> 363
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1519

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu

115 120 125

Arg Ala Asp Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro

130 135 140

Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

145 150 155 160

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

165 170 175

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

180 185 190

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

195 200 205

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

210 215 220

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

225 230 235 240

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

245 250 255

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

260 265 270

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

275 280 285

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

290 295 300

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

305 310 315 320

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

325 330 335

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

340 345 350

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 1520

<211> 363

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1520

Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Gly Ala Ser Ser Pro Phe Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe

85 90 95

Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro

100 105 110

Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu

115 120 125

Arg Ala Asp Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro

130 135 140

Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

145 150 155 160

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

165 170 175

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

180 185 190

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

195 200 205

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

210 215 220

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

225 230 235 240

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

245 250 255

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

260 265 270

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

275 280 285

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

290 295 300

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

305 310 315 320

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

325 330 335

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

340 345 350

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 1521

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1521

Ser Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Asn Leu Ser

1 5 10 15

Ser Phe Ser Val His Cys Gly Val Leu Gly Tyr Ser Leu Ile Ser Leu

20 25 30

Val Thr Val Ser Cys Glu Gly Phe Val Asp Ala Gly Arg Thr Lys Leu

35 40 45

Ala Val Leu His Pro Glu Phe Gly Thr Gln Gln Trp Ala Pro Ala Arg

50 55 60

Gln Ala His Trp Glu Thr Pro Asn Ser Val Ser Val Thr Leu Thr Met

65 70 75 80

Gly Gln Ser Lys Ala Arg Ser Ser Leu Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys

85 90 95

Glu Phe Val Thr Phe Pro His Gly Ser Arg Val Ala Cys Arg Asp Leu

100 105 110

His Arg Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Thr Pro Ala Leu Asn Leu

115 120 125

Gln Ala Asp Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys

130 135 140

Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe

145 150 155 160

Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val

165 170 175

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
180 185 190

Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
195 200 205

His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
210 215 220

Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
225 230 235 240

Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro
245 250 255

Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
260 265 270

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp
275 280 285

Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
290 295 300

Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

305 310 315 320

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
325 330 335

Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His
340 345 350

His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
355 360

<210> 1522

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1522

Ser Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Asn Leu Ser
1 5 10 15

Ser Phe Ser Val His Cys Gly Val Leu Gly Tyr Ser Leu Ile Ser Leu
20 25 30
Val Thr Val Ser Cys Glu Gly Phe Val Asp Ala Gly Arg Thr Lys Leu
35 40 45
Ala Val Leu His Pro Glu Phe Gly Thr Gln Gln Trp Ala Pro Ala Arg
50 55 60
Gln Ala His Trp Glu Thr Pro Asn Ser Val Ser Val Thr Leu Thr Met

65 70 75 80
Gly Gln Ser Lys Ala Arg Ser Ser Leu Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys
85 90 95
Glu Phe Val Thr Phe Pro His Gly Ser Arg Val Ala Cys Arg Asp Leu
100 105 110
His Arg Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Thr Pro Ala Leu Asn Leu
115 120 125
Gln Ala Asp Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Ser
130 135 140

Lys Ser Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe
145 150 155 160
Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val
165 170 175
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
180 185 190
Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
195 200 205
His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro

210 215 220
Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
225 230 235 240
Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro
245 250 255
Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
260 265 270

Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp
275 280 285

Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
290 295 300
Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
305 310 315 320
Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
325 330 335
Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His
340 345 350
His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

355 360

<210> 1523
<211> 232
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1523
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 1524

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1524

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 1525

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1525

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 1526

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1526

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 1527

<211> 233

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1527

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro
1 5 10 15
Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
20 25 30
Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
35 40 45
Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe

50 55 60
Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
65 70 75 80
Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
85 90 95
Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
100 105 110
Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
115 120 125

Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
130 135 140
Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
145 150 155 160
Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
165 170 175
Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
180 185 190
Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

195 200 205
Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
210 215 220
Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225 230
<210> 1528
<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1528

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro
1 5 10 15

Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
50 55 60

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
65 70 75 80

Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His

85 90 95

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
100 105 110

Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
115 120 125

Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
130 135 140

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
145 150 155 160

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
165 170 175

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser
195 200 205

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

225 230

<210> 1529

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1529

Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe

35 40 45

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
50 55 60

Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
85 90 95

Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
100 105 110

Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
130 135 140

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser

180 185 190

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr

195 200 205

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

210 215

<210> 1530

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1530

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 1531

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1531

ccaccaacct ctcgtctttc 20

<210> 1532

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1532

tcatgccaga gcatacag 18

<210> 1533

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1533

cagtgcctct aactgctgac 20

<210> 1534

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1534

tcactgttac cagggagatg ag 22

<210> 1535

<211> 19

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1535

cacaggctgc ccatgcaac 19

<210> 1536

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1536

tgcctgggtg ctagtgagag 20

<210> 1537

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1537

ccaccaacct ctcgtctttc 20

<210> 1538

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 1538

gaccctgtta cctgtcattg 20

<210> 1539

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1539

Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15

Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val Arg Met Glu Ala
20 25 30

Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe Leu Gly Ser Gly
35 40 45

Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro Asn Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly Ile Arg Gln Trp

65 70 75 80

Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser Ser Ile Ser Leu
85 90 95

Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala Asn Thr Thr Phe
100 105 110

Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp Glu Ala Cys Gly
115 120 125

Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Pro Thr Pro
130 135 140

Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu Gly Val Ser Gly
145 150 155 160

Val Leu Leu Phe Gly Cys Val Tyr Leu Leu His Leu Leu Arg Arg His
165 170 175

Lys His Arg Pro Ala Pro Arg Leu Gln Pro Ser Arg Thr Ser Pro Gln
180 185 190

Ala Pro Arg Ala Arg Ala Trp Ala Pro Ser Gln Ala Ser Gln Ala Ala
195 200 205

Leu His Val Pro Tyr Ala Thr Ile Asn Thr Ser Cys Arg Pro Ala Thr

210 215 220

Leu Asp Thr Ala His Pro His Gly Gly Pro Ser Trp Trp Ala Ser Leu

225 230 235 240

Pro Thr His Ala Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Ala Trp Ala Ser

245 250 255

Thr Pro Ile Pro Ala Arg Gly Ser Phe Val Ser Val Glu Asn Gly Leu

260 265 270

Tyr Ala Gln Ala Gly Glu Arg Pro Pro His Thr Gly Pro Gly Leu Thr

275 280 285

Leu Phe Pro Asp Pro Arg Gly Pro Arg Ala Met Glu Gly Pro Leu Gly

290 295 300

Val Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

305 310

<210> 1540

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1540

Met Arg Thr Gly Asn Thr Gln Ala Ala His Ala Thr Asn Met Gly Gln

1 5 10 15

Met Gln Thr Leu Val Leu Phe Ser Thr Leu Leu Thr Leu Cys Val Ser

20 25 30

Glu Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Pro Glu Val Trp Val

35 40 45

Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Asn Leu Ser Ser Phe Ser Val His Cys

50 55 60

Gly Val Leu Gly Tyr Ser Leu Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Cys Glu

65 70 75 80

Gly Phe Val Asp Ala Gly Arg Thr Lys Leu Ala Val Leu His Pro Glu

85 90 95

Phe Gly Thr Gln Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala His Trp Glu Thr
100 105 110
Pro Asn Ser Val Ser Val Thr Leu Thr Met Gly Gln Ser Lys Ala Arg
115 120 125
Ser Ser Leu Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Glu Phe Val Thr Phe Pro
130 135 140
His Gly Ser Arg Val Ala Cys Arg Asp Leu His Arg Ser Asp Pro Gly
145 150 155 160
Leu Ser Ala Pro Thr Pro Ala Leu Asn Leu Gln Ala Asp Leu Val Arg

165 170 175
Ile Leu Gly Thr Ser Gly Val Phe Leu Phe Gly Phe Ile Phe Ile Leu
180 185 190
Cys Leu Arg Trp Gln Gln Arg His Trp Cys Leu Ser Lys Ser Gln Pro
195 200 205
Ser Leu Thr Ser Thr Gln Ala Gln Val Glu Thr Gln Pro Pro His Leu
210 215 220
Ala Ser Thr His Ser Ser Phe Ile Ser Met Glu Asn Gly Leu Tyr Ala
225 230 235 240

Leu Ala

<210> 1541
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1541
Met Gln Thr Leu Val Leu Phe Ser Thr Leu Leu Thr Leu Cys Val Ser
1 5 10 15
Glu Ala Ser Pro Glu Val Trp Val Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Asn
20 25 30
Leu Ser Ser Phe Ser Val His Cys Gly Val Leu Gly Tyr Ser Leu Ile

35 40 45

Ser Leu Val Thr Val Ser Cys Glu Gly Phe Val Asp Ala Gly Arg Thr
50 55 60
Lys Leu Ala Val Leu His Pro Glu Phe Gly Thr Gln Gln Trp Ala Pro
65 70 75 80
Ala Arg Gln Ala His Trp Glu Thr Pro Asn Ser Val Ser Val Thr Leu
85 90 95
Thr Met Gly Gln Ser Lys Ala Arg Ser Ser Leu Ala Asn Thr Thr Phe
100 105 110
Cys Cys Glu Phe Val Thr Phe Pro His Gly Ser Arg Val Ala Cys Arg

115 120 125
Asp Leu His Arg Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala Pro Thr Pro Ala Leu
130 135 140
Asn Leu Gln Ala Asp Leu Val Arg Ile Leu Gly Thr Ser Gly Val Phe
145 150 155 160
Leu Phe Gly Phe Ile Phe Ile Leu Cys Leu Arg Trp Gln Gln Arg His
165 170 175
Trp Cys Leu Ser Lys Ser Gln Pro Ser Leu Thr Ser Thr Gln Ala Gln
180 185 190

Val Glu Thr Gln Pro Pro His Leu Ala Ser Thr His Ser Ser Phe Ile
195 200 205
Ser Met Glu Asn Gly Leu Tyr Ala Leu Ala
210 215
<210> 1542
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 1542
Met Gln Thr Leu Val Leu Phe Ser Thr Leu Leu Thr Leu Cys Val Ser
1 5 10 15

Glu Ala Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ser Pro Glu Val Trp Val

20 25 30

Gln Val Gln Met Glu Ala Thr Asn Leu Ser Ser Phe Ser Val His Cys

35 40 45

Gly Val Leu Gly Tyr Ser Leu Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Cys Glu

50 55 60

Gly Phe Val Asp Ala Gly Arg Thr Lys Leu Ala Val Leu His Pro Glu

65 70 75 80

Phe Gly Thr Gln Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala His Trp Glu Thr

85 90 95

Pro Asn Ser Val Ser Val Thr Leu Thr Met Gly Gln Ser Lys Ala Arg

100 105 110

Ser Ser Leu Ala Asn Thr Thr Phe Cys Cys Glu Phe Val Thr Phe Pro

115 120 125

His Gly Ser Arg Val Ala Cys Arg Asp Leu His Arg Ser Asp Pro Gly

130 135 140

Leu Ser Ala Pro Thr Pro Ala Leu Asn Leu Gln Ala Asp Leu Val Arg

145 150 155 160

Ile Leu Gly Thr Ser Gly Val Phe Leu Phe Gly Phe Ile Phe Ile Leu

165 170 175

Cys Leu Arg Trp Gln Gln Arg His Trp Cys Leu Ser Lys Ser Gln Pro

180 185 190

Ser Leu Thr Ser Thr Gln Ala Gln Val Glu Thr Gln Pro Pro His Leu

195 200 205

Ala Ser Thr His Ser Ser Phe Ile Ser Met Glu Asn Gly Leu Tyr Ala

210 215 220

Leu Ala

225

<210> 1543

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> NCBI Reference Sequence: NP 076975

<400> 1543

Met Arg Thr Glu Ala Gln Val Pro Ala Leu Gln Pro Pro Glu Pro Gly
1 5 10 15

Leu Glu Gly Ala Met Gly His Arg Thr Leu Val Leu Pro Trp Val Leu
20 25 30

Leu Thr Leu Cys Val Thr Ala Gly Thr Pro Glu Val Trp Val Gln Val
35 40 45

Arg Met Glu Ala Thr Glu Leu Ser Ser Phe Thr Ile Arg Cys Gly Phe
50 55 60

Leu Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Val Thr Val Ser Trp Gly Gly Pro
65 70 75 80

Asn Gly Ala Gly Gly Thr Thr Leu Ala Val Leu His Pro Glu Arg Gly
85 90 95

Ile Arg Gln Trp Ala Pro Ala Arg Gln Ala Arg Trp Glu Thr Gln Ser
100 105 110

Ser Ile Ser Leu Ile Leu Glu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Pro Cys Ala
115 120 125

Asn Thr Thr Phe Cys Cys Lys Phe Ala Ser Phe Pro Glu Gly Ser Trp

130 135 140

Glu Ala Cys Gly Ser Leu Pro Pro Ser Ser Asp Pro Gly Leu Ser Ala
145 150 155 160

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Ile Leu Arg Ala Asp Leu Ala Gly Ile Leu
165 170 175

Gly Val Ser Gly Val Leu Leu Phe Gly Cys Val Tyr Leu Leu His Leu
180 185 190

Leu Arg Arg His Lys His Arg Pro Ala Pro Arg Leu Gln Pro Ser Arg
195 200 205

Thr Ser Pro Gln Ala Pro Arg Ala Arg Ala Trp Ala Pro Ser Gln Ala
210 215 220

Ser Gln Ala Ala Leu His Val Pro Tyr Ala Thr Ile Asn Thr Ser Cys
225 230 235 240
Arg Pro Ala Thr Leu Asp Thr Ala His Pro His Gly Gly Pro Ser Trp
245 250 255
Trp Ala Ser Leu Pro Thr His Ala Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala
260 265 270
Ala Trp Ala Ser Thr Pro Ile Pro Ala Arg Gly Ser Phe Val Ser Val
275 280 285
Glu Asn Gly Leu Tyr Ala Gln Ala Gly Glu Arg Pro Pro His Thr Gly
290 295 300
Pro Gly Leu Thr Leu Phe Pro Asp Pro Arg Gly Pro Arg Ala Met Glu
305 310 315 320
Gly Pro Leu Gly Val Arg
325