



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167101  
(43) 공개일자 2024년11월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2851 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7038586(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월07일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7009780  
원출원일자(국제) 2018년09월07일  
심사청구일자 2021년09월07일
- (85) 번역문제출일자 2024년11월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/050073
- (87) 국제공개번호 WO 2019/051308  
국제공개일자 2019년03월14일
- (30) 우선권주장  
62/555,110 2017년09월07일 미국(US)  
62/566,824 2017년10월02일 미국(US)

- (71) 출원인  
드래곤플라이 세라퓨틱스, 인크.  
미국 02451 매사추세츠 월섬 씨드 애비뉴 180 식  
스쓰 플로어
- (72) 발명자  
창, 그레고리, 피.  
미국 02155 매사추세츠주 메드포드 손더스 스트리  
트 143  
청, 안, 에프.  
미국 01773 매사추세츠주 링컨 모닝사이드 라인  
25  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

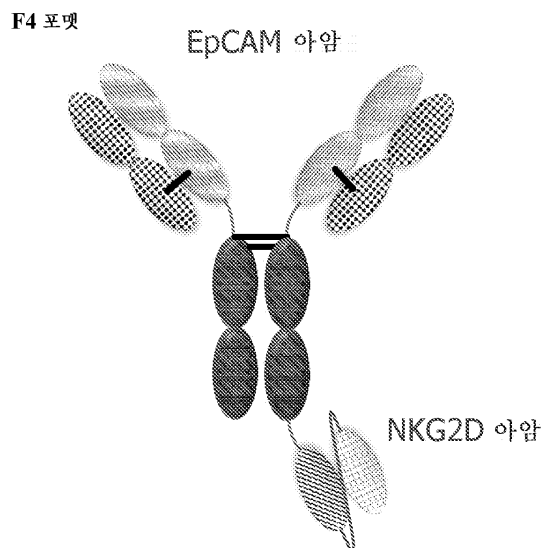
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 NKG2D, CD16 및 벡틴4에 결합하는 단백질

(57) 요약

NKG2D 수용체, CD16, 및 종양-연관 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질, 뿐만 아니라 암의 치료에 유용한 제약 조성물 및 치료 방법이 기재된다.

대표도 - 도36



(52) CPC특허분류

**C07K 16/2803** (2013.01)

**C07K 16/283** (2013.01)

**A61K 2039/505** (2013.01)

**C07K 2317/31** (2013.01)

**C07K 2317/76** (2013.01)

(72) 발명자

**해니, 윌리엄**

미국 01778 메사추세츠주 웨이랜드 링컨 로드 61

**룬드, 브래들리, 엠.**

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

**프린츠, 비안카**

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

**그린버그, 아샤**

미국 02421 메사추세츠주 렉싱턴 폴른 로드 37

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

단백질의 용도.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참고

[0002] 본 출원은 2017년 9월 7일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/555,110; 및 2017년 10월 2일에 출원한 미국 가 특허 출원 번호 62/566,824를 우선권으로 주장하며, 이들 각각의 전체 개시내용은 그의 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 2018년 9월 6일에 생성된 상기 ASCII 사본은 DFY-038WO\_SL.txt로 명명되고, 321,395 바이트의 크기를 갖는다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 NKG2D, CD16, 및 종양-연관 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0007] 암의 치료를 위해 문헌에서 보고된 실질적인 연구 노력 및 과학적 진보에도 불구하고 상기 질환은 계속해서 상당한 건강 문제이다. 가장 흔히 진단되는 일부 암에는 전립선암, 유방암, 폐암, 및 결장직장암이 포함된다. 전립선암은 남성에서 가장 흔한 형태의 암이다. 유방암은 여성에서 주요 사망 원인으로 남아있다. 혈액암 및 골수암은 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종을 비롯하여 흔히 진단되는 암 유형이다. 이들 암에 대한 현재의 치료 옵션은 모든 환자에 대해 효과적이지 않고/거나 실질적인 부작용을 가질 수 있다. 다른 유형의 암 또한 기존 치료 옵션을 이용하여 치료하기가 여전히 힘들다.

[0008] 암 면역요법은 고도로 특이적이고 환자 자신의 면역계를 이용하여 암 세포의 파괴를 용이하게 할 수 있기 때문에 바람직하다. 융합 단백질, 예컨대 이중-특이적 T-세포 결속체는 종양 세포 및 T-세포에 결합하여 종양 세포의 파괴를 용이하게 하는, 문헌에 기재된 암 면역요법이다. 특정 종양-연관 항원 및 특정 면역 세포에 결합하는 항체는 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, WO 2016/134371 및 WO 2015/095412를 참고한다.

[0009] 천연 킬러 (NK) 세포는 선천성 면역계의 성분이고, 순환 림프구의 대략 15%를 구성한다. NK 세포는 사실상 모든 조직에 침투하며, 원래 사전 민감화에 대한 필요없이 효과적으로 종양 세포를 사멸시키는 능력을 특징으로 하였다. 활성화된 NK 세포는 세포독성 T 세포와 유사한 수단에 의해 - 즉, 퍼포린 및 그랜자임을 함유하는 세포용해성 과립을 통해서, 뿐만 아니라 사멸 수용체 경로를 통해서 표적 세포를 사멸시킨다. 활성화된 NK 세포는 또한 표적 조직으로 다른 백혈구의 동원을 촉진시키는 염증성 시토카인, 예컨대 IFN-감마 및 케모카인을 분비한다.

[0010] NK 세포는 그들의 표면 상의 다양한 활성화 및 억제 수용체를 통해 신호에 반응한다. 예를 들어, NK 세포가 강한 자가-세포와 직면할 때, 그들의 활성화는 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체 (KIR)의 활성화를 통해 억제된다. 대안적으로, NK 세포가 외래 세포 또는 암 세포와 직면할 때, 이들은 그들의 활성화 수용체 (예를 들어, 천연 킬러 그룹 2 구성원 D (NKG2D), NCR, DNAM1)를 통해 활성화된다. NK 세포는 또한 그들의 표면 상의 CD16 수용체를 통해 일부 이뮤노글로불린의 불변 영역에 의해 활성화된다. 활성화에 대한 NK 세포의 전반적인 민감도는 자극 및 억제 신호의 합에 따라 좌우된다.

[0011] 상피 세포 부착 분자 (EpCAM)는 상피에서  $Ca^{2+}$ -비의존성 동형 세포-세포 부착을 매개하는 막횡단 당단백질이다.

EpCAM은 또한 세포 신호전달, 이동, 증식 및 분화에 관여한다. 추가로, EpCAM은 c-myc, e-fabp, 및 시클린 A 및 E를 상향조절하는 그의 능력을 통해 종양원성 잠재성을 갖는다. EpCAM이 상피 및 상피-유래 신생물에서만 배타적으로 발현되기 때문에, EpCAM은 두경부암, 난소암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 위암, 간암, 식도암, 및 폐암과 같은 다양한 암에 대한 진단 마커로서 사용될 수 있다. 이는 암종의 종양형성 및 전이에서 소정의 역할을 하는 것으로 보이며, 따라서 이는 면역치료 전략을 위한 잠재적인 예후 마커로서 및 잠재적인 표적으로서도 작용할 수 있다.

[0012] 뮤신 16으로도 공지된 CA125는 뮤신 패밀리의 당단백질의 구성원이다. CA-125는 난소암, 자궁내막암 및 췌장암을 비롯한 특정한 유형의 암을 가진 일부 환자의 혈액에서 상승될 수 있는 종양 마커 또는 바이오마커로서의 적용이 확인되었다. CA-125는 천연 킬러 세포의 반응을 저해하여 암 세포를 면역 반응으로부터 보호하고, 세포 성장을 가능하게 하고 세포 이동을 촉진시키는 것을 비롯한 몇몇 상이한 메커니즘에 의해 종양형성 및 종양 증식을 진행시키는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.

[0013] 나트륨-의존성 포스페이트 수송 단백질 2b (NaPi2b)는 Na<sup>+</sup> 공동수송을 통해 포스페이트를 세포에 능동적으로 수송하는 것에 관여한다. 예를 들어, 이는 장의 브러쉬 보더 막에서 주요 포스페이트 수송 단백질이고, 폐의 폐포에서 계면활성제의 합성에서 소정의 역할을 한다. NaPi2b는 또한 폐암, 난소암 및 갑상선암과 같은 다양한 암에서 발현되는 항원이다.

[0014] 넥틴4는 Ca<sup>2+</sup>-비의존성 세포 부착에 관여하는 세포 부착 분자의 패밀리의 구성원이다. 넥틴은 편재하여 발현되며, 상피의 부착 연결점 또는 뉴런 조직의 화학적 시냅스와 같은 광범위한 조직에서 부착 역할을 갖는다. 이는 또한 종양 연관 항원이며, 방광암, 유방암, 난소암, 췌장암, 결장직장암 및 폐암과 같은 암에서 발현된다.

[0015] 강글리오시드는 세포 신호전달 과정, 및 세포-대-세포 및 세포-대-매트릭스 상호작용 모두의 조절을 통해 성장, 분화, 이동 및 아포토시스를 비롯한 여러 생리학적 과정에 연루되어 있다. GM1은 강글리오시드이고, 푸코실-GM1은 말단 갈락토스가 비환원 말단에서 α-1,2-푸코실되어 있는 독특한 구조를 갖는 강글리오시드이다. 이는 매우 적은 정상 조직에서 발현되지만, 소세포 폐암, 신경모세포종, 간암에서와 같이 다양한 암에서 발생한다. 결론적으로, 푸코실-GM1은 항체 면역요법 소세포 폐암, 신경모세포종, 간암에서 종양 마커 및 표적 항원으로서의 후보로 고려되었다.

[0016] ADAM (디스인테그린 및 메탈로프로테이나제) 단백질은 막-결합된 분자의 단백질 엑토도메인 발산에서 주요 역할을 한다. 이들은 발달 및 항상성 동안에 세포-세포 신호전달의 중요한 조절인자로서 나타났으며, 그들의 조절이 변경되는 암과 같은 병리학에 기여하는 것으로 믿어진다. ADAM 패밀리의 구성원인 ADAM8은 췌장암, 유방암, 폐암 및 신암에서 과다발현된다. ADAM9는 종양형성 및 혈관신생에서 중요한 역할을 하는 수많은 분자, 예컨대 EGF, FGFR2iiib, Tie-2, Flk-1, EphB4, CD40, VCAM-1, 및 VE-카드헤린을 절단하고 방출시키는 것으로 밝혀졌다. ADAM9는 신암, 유방암, 폐암, 간암, 췌장암, 흑색종, 자궁경부암, 전립선암, 골육종, 및 뇌암에서 과다발현된다.

[0017] CTL4로도 공지된 SLC44A4는 콜린 수송체-유사 단백질 (CTL1-5)로 공지된 용질 담체 단백질의 패밀리의 구성원이다. SLC44A4는 콜린 수송에 관여하는 것으로 밝혀졌지만, 아세틸콜린 합성 및 수송, 뿐만 아니라 비타민 B1의 인산화된 형태인 티아민 피로포스페이트의 흡수와 연관되어 있었다. SLC44A4는 일반적으로 분비성 상피 세포의 선단 표면 상에서 발현되지만, 이는 다양한 상피 종양, 가장 주목할만 하기는 췌장암, 전립선암 및 위암에서 현저히 상향조절된다.

[0018] CA19-9는 탄수화물 항원 시알릴 루이스 a에 대한 일반명이다. 이는 췌장암, 결장직장암, 담관 암종, 및 간암과 같은 소화 기관의 암에서 과다발현된다. 따라서, 이는 상기 언급된 이들 암의 진단을 위해 가장 흔히 적용되는 혈청 종양 마커이다.

## 발명의 내용

[0019] 본 발명은 종양-연관 항원 (표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택됨), 및 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 이러한 단백질은 1종 초과 NK 활성화 수용체에 결합할 수 있고, 천연 리간드와 NKG2D의 결합을 차단할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 단백질은 인간, 및 다른 종, 예컨대 설치류 및 시노몰구스 원숭이에서 NK 세포를 효능화시킬 수 있다. 본 발명의 다양한 측면 및 실시양태는 하기에 더욱 상세하게 기재된다.

- [0020] 따라서, 본 발명의 한 측면은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위; EpCAM, 암 항원 125 (CA125), 나트륨/포스페이트 공동수송체 2B (NaPi2b), 넥틴 세포 부착 분자 4 (넥틴4), 푸코실-GM1 (모노시알로테트라헥소실강글리오시드), 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 8 (ADAM8), 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 9 (ADAM9), 용질 담체 패밀리 44 구성원 4 (SLC44A4), 및 시알릴화 루이스 a 항원 (CA19-9)으로부터 선택된 항원에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인, 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질을 제공한다. 항원-결합 부위는 각각 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인 (예를 들어, 항체에서와 같이 배열되거나, 또는 함께 융합되어 scFv를 형성함)을 포함할 수 있거나, 또는 항원-결합 부위 중 하나 이상은 단일 도메인 항체, 예컨대  $V_{H}$  항체, 예컨대 낙타과 항체 또는  $V_{NAR}$  항체, 예컨대 연골 어류에서 발견되는 것들일 수 있다.
- [0021] 본 발명은 NKG2D 수용체, CD16, 및 EpCAM, 암 항원 125 (CA125), 나트륨/포스페이트 공동수송체 2B (NaPi2b), 넥틴 세포 부착 분자 4 (넥틴4), 푸코실-GM1 (모노시알로테트라헥소실강글리오시드), 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 8 (ADAM8), 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 9 (ADAM9), 용질 담체 패밀리 44 구성원 4 (SLC44A4), 및 시알릴화 루이스 a 항원 (CA19-9)으로부터 선택된 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다.
- [0022] 본 개시내용의 일부 단백질은 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위에 연결된 Fab 단편을 포함한다.
- [0023] 본 개시내용의 일부 단백질은 Fab 단편을 포함하며, Fab 단편의 중쇄 부분은 중쇄 가변 도메인 및 CH1 도메인을 포함하고, 중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인에 연결된다.
- [0024] 본 개시내용의 일부 단백질은 항체 Fc 도메인에 연결된 Fab 단편을 포함한다.
- [0025] 한 측면에서, 본 발명은 (a) NKG2D에 결합하는 Fab 단편을 포함하는 제1 항원-결합 부위; (b) EpCAM에 결합하는 단일-쇄 가변 단편 (scFv)을 포함하는 제2 항원-결합 부위; 및 (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질을 제공한다. 본 발명은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 Fab 단편이고, 중앙-연관 항원 EpCAM에 결합하는 제2 항원-결합 부위가 scFv인 단백질을 제공한다.
- [0026] 본 개시내용에 기재된 특정한 단백질은, Ala-Ser 또는 Gly-Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해, CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위에 연결된, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 scFv-표적화 EpCAM을 포함한다. 본 개시내용의 일부 단백질은 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv-표적화 EpCAM을 포함한다. 본 개시내용의 일부 단백질은 scFv의 경쇄 가변 도메인과 디숄피드 브릿지를 형성하는 scFv-표적화 EpCAM의 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0027] 본 개시내용의 일부 단백질은 중쇄 가변 도메인으로부터의 C44와 경쇄 가변 도메인으로부터의 C100 사이에 디숄피드 브릿지가 형성된 것인 scFv-표적화 EpCAM을 포함한다.
- [0028] 본 개시내용의 일부 단백질은 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv-표적화 EpCAM을 포함하며, scFv의 경쇄 가변 도메인은 scFv의 중쇄 가변 도메인의 N-말단에 위치하고, 가요성 링커 (GlyGlyGlyGlySer)<sub>4</sub> (G4S)<sub>4</sub> (SEQ ID NO:206)를 통해 scFv의 중쇄 가변 도메인에 연결되며, NKG2D에 결합하는 Fab 단편은 항체 Fc 도메인에 연결된다.
- [0029] 본 개시내용의 일부 단백질은 중쇄 가변 도메인이 scFv의 경쇄 가변 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치하는 것인 scFv-표적화 EpCAM을 포함한다.
- [0030] 본 개시내용의 일부 단백질은 경쇄 가변 도메인이 scFv의 중쇄 가변 도메인의 N-말단에 위치하는 것인 scFv-표적화 EpCAM을 포함한다.
- [0031] 본 발명의 한 측면에서 (a) NKG2D에 결합하는 단일-쇄 가변 단편 (scFv)을 포함하는 제1 항원-결합 부위; (b) EpCAM에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및 (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 단백질은 EpCAM에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 기재된 단백질의 제2 항원-결합 부위는 EpCAM에 결합하는 Fab 단편이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 기재된 단백질의 제2 및 추가의 항원-결합 부위는 EpCAM에 결합하는 Fab 단편이다.
- [0032] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 기재된 단백질의 제2 및 추가의 항원-결합 부위는 EpCAM에 결합하는 scFv이



다. 특정 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 scFv의 중쇄 가변 도메인은 scFv의 경쇄 가변 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치한다. 특정 실시양태에서, 경쇄 가변 도메인은 NKG2D에 결합하는 scFv의 중쇄 가변 도메인의 N-말단에 위치한다.

- [0033] 특정 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 scFv는 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위에 연결된다. 특정 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 scFv는, Ala-Ser (예를 들어, EpCAM, CA125, NaPi2b, 넥틴4, 푸코실-GM1, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, 또는 CA19-9에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 포함하는 TriNKET에서) 또는 Gly-Ala-Ser (예를 들어, EpCAM, CA125, NaPi2b, 넥틴4, 푸코실-GM1, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, 또는 CA19-9에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 포함하지 않는 TriNKET에서) 을 포함하는 힌지를 통해, CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위에 연결된다. 특정 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 scFv는, G4S를 포함하는 가요성 링커를 통해, CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위의 C-말단에 연결된다. 특정 실시양태에서, 항체 Fc 도메인의 C-말단은 NKG2D에 결합하는 scFv의 경쇄 가변 도메인의 N-말단에 연결된다.
- [0034] 특정 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 scFv 내에서, 디설피드 브릿지는 scFv의 중쇄 가변 도메인과 scFv의 경쇄 가변 도메인 사이에 형성된다. 특정 실시양태에서, 디설피드 브릿지는 중쇄 가변 도메인으로부터의 C44와 경쇄 가변 도메인으로부터의 C100 사이에 형성된다.
- [0035] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:210 및 SEQ ID NO:211로부터 선택된 서열을 포함한다.
- [0036] 본 개시내용의 일부 단백질은 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv를 포함하며, 여기서 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv는 SEQ ID NO:208 및 SEQ ID NO:209로부터 선택된 서열에 의해 나타내어진다.
- [0037] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:205 및 SEQ ID NO:213의 서열을 포함한다.
- [0038] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:210 및 SEQ ID NO:211로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.
- [0039] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:210 및 SEQ ID NO:211로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.
- [0040] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:210 및 SEQ ID NO:211로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 서열을 포함한다.
- [0041] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:203의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0042] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:203 및 SEQ ID NO:204의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0043] 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:203의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:203의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 본 개시내용의 일부 단백질은 SEQ ID NO:203의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0044] 일부 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:1과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖고/거나 SEQ ID NO:1의 CDR1 (SEQ ID NO:105), CDR2 (SEQ ID NO:106) 및 CDR3 (SEQ ID NO:107) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함함으로써, SEQ ID NO:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. SEQ ID NO:1과 관련된 중쇄 가변 도메인은 다양한 경쇄 가변 도메인과 커플링되어 NKG2D 결합 부위를 형성할 수 있다. 예를 들어, SEQ ID NO:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 및 40과 관련된 서열 중 어느 하나로부터 선택된 경쇄 가변 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:1과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인, 및 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 및 40으로부터 선택된 서열 중 어느 하나와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0045] 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:41과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:42와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:41과 적어도

90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:41의 CDR1 (SEQ ID NO:43), CDR2 (SEQ ID NO:44) 및 CDR3 (SEQ ID NO:45) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:42와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:42의 CDR1 (SEQ ID NO:46), CDR2 (SEQ ID NO:47) 및 CDR3 (SEQ ID NO:48) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0046] 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:49와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:50과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:49와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:49의 CDR1 (SEQ ID NO:51), CDR2 (SEQ ID NO:52) 및 CDR3 (SEQ ID NO:53) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:50과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:50의 CDR1 (SEQ ID NO:54), CDR2 (SEQ ID NO:55) 및 CDR3 (SEQ ID NO:56) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0047] 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:57과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 및 SEQ ID NO:58과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 아미노산 서열을 각각 가짐으로써 SEQ ID NO:57과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:58과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:59와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:60과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있고, 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:59와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:59의 CDR1 (SEQ ID NO:109), CDR2 (SEQ ID NO:110) 및 CDR3 (SEQ ID NO:111) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:60과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:60의 CDR1 (SEQ ID NO:112), CDR2 (SEQ ID NO:113) 및 CDR3 (SEQ ID NO:114) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0049] 일부 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:61과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:62와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:61과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:61의 CDR1 (SEQ ID NO:63), CDR2 (SEQ ID NO:64) 및 CDR3 (SEQ ID NO:65) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:62와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:62의 CDR1 (SEQ ID NO:66), CDR2 (SEQ ID NO:67) 및 CDR3 (SEQ ID NO:68) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0050] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:69와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:70과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:69와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:69의 CDR1 (SEQ ID NO:71), CDR2 (SEQ ID NO:72) 및 CDR3 (SEQ ID NO:73) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:70과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:70의 CDR1 (SEQ ID NO:74), CDR2 (SEQ ID NO:75) 및 CDR3 (SEQ ID NO:76) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0051] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:77과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:78과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:77과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:77의 CDR1 (SEQ ID NO:79), CDR2 (SEQ ID NO:80) 및 CDR3 (SEQ ID NO:81) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:78과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:78의

CDR1 (SEQ ID NO:82), CDR2 (SEQ ID NO:83) 및 CDR3 (SEQ ID NO:84) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:85와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:85와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:85의 CDR1 (SEQ ID NO:87), CDR2 (SEQ ID NO:88) 및 CDR3 (SEQ ID NO:89) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:86과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:86의 CDR1 (SEQ ID NO:90), CDR2 (SEQ ID NO:91) 및 CDR3 (SEQ ID NO:92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0053] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:93과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:94와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:93과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:93의 CDR1 (SEQ ID NO:95), CDR2 (SEQ ID NO:96) 및 CDR3 (SEQ ID NO:97) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:94와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:94의 CDR1 (SEQ ID NO:98), CDR2 (SEQ ID NO:99) 및 CDR3 (SEQ ID NO:100) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0054] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:101과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 및 SEQ ID NO:102와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 각각 가짐으로써, SEQ ID NO:101과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:102와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0055] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:103과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 및 SEQ ID NO:104와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 각각 가짐으로써, SEQ ID NO:103과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:104와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 EpCAM에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:115와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:119와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:115와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:115의 CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117) 및 CDR3 (SEQ ID NO:118) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:119와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:119의 CDR1 (SEQ ID NO:120), CDR2 (SEQ ID NO:121) 및 CDR3 (SEQ ID NO:122) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0057] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 EpCAM에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:123과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:127과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:123과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:123의 CDR1 (SEQ ID NO:124), CDR2 (SEQ ID NO:125) 및 CDR3 (SEQ ID NO:126) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:127과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:127의 CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129) 및 CDR3 (SEQ ID NO:130) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 EpCAM에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:131과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:135와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:131과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:131의 CDR1 (SEQ ID NO:132), CDR2 (SEQ ID NO:133) 및 CDR3 (SEQ ID NO:134) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:135와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일



할 수 있고/거나 SEQ ID NO:135의 CDR1 (SEQ ID NO:136), CDR2 (SEQ ID NO:137) 및 CDR3 (SEQ ID NO:138) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0059]

일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 EpCAM에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:139와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:143과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:139와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:139의 CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141) 및 CDR3 (SEQ ID NO:142) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:143과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:143의 CDR1 (SEQ ID NO:144), CDR2 (SEQ ID NO:145) 및 CDR3 (SEQ ID NO:146) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0060]

일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CA125에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:155와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:159와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:155와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:155의 CDR1 (SEQ ID NO:156), CDR2 (SEQ ID NO:157) 및 CDR3 (SEQ ID NO:158) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:159와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:159의 CDR1 (SEQ ID NO:160), CDR2 (SEQ ID NO:161) 및 CDR3 (SEQ ID NO:162) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0061]

일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CA125에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:163과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:167과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:163과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:163의 CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165) 및 CDR3 (SEQ ID NO:166) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:167과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:167의 CDR1 (SEQ ID NO:168), CDR2 (SEQ ID NO:169) 및 CDR3 (SEQ ID NO:170) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0062]

일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 NaPi2b에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:171과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:175와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:171과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:171의 CDR1 (SEQ ID NO:172), CDR2 (SEQ ID NO:173) 및 CDR3 (SEQ ID NO:174) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:175와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:175의 CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177) 및 CDR3 (SEQ ID NO:178) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0063]

일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 넥틴4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:179와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:183과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:179와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:179의 CDR1 (SEQ ID NO:180), CDR2 (SEQ ID NO:181) 및 CDR3 (SEQ ID NO:182) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:183과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:183의 CDR1 (SEQ ID NO:184), CDR2 (SEQ ID NO:185) 및 CDR3 (SEQ ID NO:186) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0064]

일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 푸코실-GM1에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:187과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:191과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:187과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:187의 CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189) 및 CDR3 (SEQ ID NO:190) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:191과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)

동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:191의 CDR1 (SEQ ID NO:192), CDR2 (SEQ ID NO:193) 및 CDR3 (SEQ ID NO:194) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0065] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 SLC44A4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:195와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:199와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:195와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:195의 CDR1 (SEQ ID NO:196), CDR2 (SEQ ID NO:197) 및 CDR3 (SEQ ID NO:198) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:199와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:199의 CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201) 및 CDR3 (SEQ ID NO:202) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0066] 일부 실시양태에서, 제2 항원 결합 부위는 제1 항원 결합 부위에 존재하는 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 단백질은 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 부분을 포함하며, 항체 Fc 도메인은 힌지 및 CH2 도메인, 및/또는 인간 IgG 항체의 아미노산 서열 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0068] 본 개시내용의 일부 단백질은 10 nM의  $K_D$  또는 그보다 약한 친화도로 NKG2D에 결합한다.

[0069] 이들 단백질 중 하나를 함유하는 제형; 이들 단백질을 발현하는 하나 이상의 핵산을 함유하는 세포, 및 이들 단백질을 이용하여 종양 세포 사멸을 증진시키는 방법 또한 제공된다.

[0070] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 다중-특이적 결합 단백질을 이용하여 치료하기 위한 예시적인 암에는 예를 들어 두경부암, 난소암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 위암, 간암, 식도암, 및 폐암이 포함된다.

### 도면의 간단한 설명

[0071] 도 1은 이중이량체성 다중-특이적 항체 (삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET))의 대표도이다. 각각의 아암은 NKG2D-결합 도메인 또는 종양 연관 항원-결합 도메인을 대표할 수 있다. 일부 실시양태에서, NKG2D- 및 종양 연관 항원-결합 도메인은 공통 경쇄를 공유할 수 있다.

도 2는 이중이량체성 다중-특이적 항체의 대표도이다. NKG2D-결합 도메인 또는 종양 연관 항원-결합 도메인은 scFv 포맷을 가질 수 있다 (우측 아암).

도 3은 ELISA 검정에서 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 인간 재조합 NKG2D의 결합 친화도를 입증하는 선 그래프이다.

도 4는 ELISA 검정에서 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 시노물구스 재조합 NKG2D의 결합 친화도를 입증하는 선 그래프이다.

도 5는 ELISA 검정에서 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 마우스 재조합 NKG2D의 결합 친화도를 입증하는 선 그래프이다.

도 6은 유동 세포분석법에 의해 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 인간 NKG2D를 발현하는 EL4 세포의 결합을 입증하는 막대 그래프이며, 백그라운드 대비 평균 형광 강도 (MFI) 배수 (FOB)를 제시한다.

도 7은 유동 세포분석법에 의해 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포의 결합을 입증하는 막대 그래프이며, 백그라운드 대비 평균 형광 강도 (MFI) 배수 (FOB)를 제시한다.

도 8은 천연 리간드 ULBP-6과 경쟁함으로써 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 재조합 인간 NKG2D-Fc의 특이적 결합 친화도를 입증하는 선 그래프이다.

도 9는 천연 리간드 MICA와 경쟁함으로써 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 재조합 인간 NKG2D-Fc의 특이적 결합 친화도를 입증하는 선 그래프이다.

도 10은 천연 리간드 Rae-1 델타와 경쟁함으로써 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 재조합 마우스 NKG2D-

Fc의 특이적 결합 친화도를 입증하는 선 그래프이다.

도 11은 인간 NKG2D-CD3 제타 융합 단백질을 발현하는 TNF- $\alpha$  양성 세포의 백분율을 정량화함으로써 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)에 의한 인간 NKG2D의 활성화를 제시하는 막대 그래프이다.

도 12는 마우스 NKG2D-CD3 제타 융합 단백질을 발현하는 TNF- $\alpha$  양성 세포의 백분율을 정량화함으로써 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)에 의한 마우스 NKG2D의 활성화를 제시하는 막대 그래프이다.

도 13은 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)에 의한 인간 NK 세포의 활성화를 제시하는 막대 그래프이다.

도 14는 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)에 의한 인간 NK 세포의 활성화를 제시하는 막대 그래프이다.

도 15는 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)에 의한 마우스 NK 세포의 활성화를 제시하는 막대 그래프이다.

도 16은 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)에 의한 마우스 NK 세포의 활성화를 제시하는 막대 그래프이다.

도 17은 종양 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 세포독성 효과를 제시하는 막대 그래프이다.

도 18은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정되는 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 용점을 제시하는 막대 그래프이다.

도 19a-19c는 CD16 및 NKG2D-결합을 이용하는 NK 세포의 상승작용적 활성화의 막대 그래프이다. 도 19a는 CD107a의 수준을 입증하고; 도 19b는 IFN- $\gamma$ 의 수준을 입증하고; 도 19c는 CD107a 및 IFN- $\gamma$ 의 수준을 입증한다. 그래프는 평균 ( $n = 2$ )  $\pm$ SD를 나타낸다. 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 이용하는 5회의 독립적인 실험을 대표한다.

도 20은 트리오팜 형태의 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET)의 대표도이며, 이는 IgG-유사 형태를 유지하는 삼관능성의 이중특이적 항체이다. 이 키메라는 2가지 모 항체로부터 유래된 2개의 절반 항체로 이루어지고, 이들 각각은 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄를 갖는다. 트리오팜 형태는 1/2의 래트 항체 및 1/2의 마우스 항체를 함유하는 이중이량체성 구축물일 수 있다.

도 21은 KiH 공통 경쇄 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 낚-인투-홀 (knobs-into-holes, KIH) 기술과 관련이 있다. KiH는 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 Fab 단편 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이중이량체이다. KiH 포맷의 TriNKET는 2개의 상이한 중쇄, 및 두 중쇄 모두와 쌍을 형성한 공통 경쇄를 함유하는, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 Fab 단편을 갖는 이중이량체성 구축물일 수 있다.

도 22는 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-Ig<sup>TM</sup>) 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 가요성 천연 링커를 통해 2개의 모노클로날 항체의 표적 결합 도메인을 조합하고, 4가 IgG-유사 분자를 생성한다. DVD-Ig<sup>TM</sup>는 항원 2를 표적화하는 가변 도메인이 항원 1을 표적화하는 Fab 단편의 가변 도메인의 N-말단에 융합된 동중이량체성 구축물이다. DVD-Ig<sup>TM</sup>은 정상 Fc를 함유한다.

도 23은 직교(Orthogonal) Fab 계면 (Ortho-Fab) 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 Fc에 융합된, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 Fab 단편을 함유하는 이중이량체성 구축물이다. 경쇄 (LC)-중쇄 (HC) 쌍 형성은 직교 계면에 의해 보장된다. 이중이량체화는 Fc에서의 돌연변이에 의해 보장된다.

도 24는 2-in-1 Ig 포맷의 TriNKET의 대표도이다.

도 25는 ES 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 Fc에 융합된, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 함유하는 이중이량체성 구축물이다. 이중이량체화는 Fc에서 정전기적 조정 돌연변이에 의해 보장된다.

도 26은 Fab 아암 교환 형태의 TriNKET의 대표도이다: 중쇄 및 부착된 경쇄 (절반-분자)를 또 다른 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍과 교체함으로써 Fab 단편 아암을 교환하여 이중특이적 항체를 생성하는 항체. Fab 아암 교환 형태 (cFae)는 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 Fab 단편, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이중이량체이다.

도 27은 SEED 바디 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 Fab 단편, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이중이량체이다.

도 28은 LuZ-Y 형태의 TriNKET의 대표도이고, 여기서 류신 지퍼를 사용하여 2개의 상이한 HC의 이중이량체화를 유도한다. LuZ-Y 형태는 Fc에 융합된, 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 scFab를 함유하는 이중이량체이다. 이중이량체화는 Fc의 C-말단에 융합된 류신 지퍼 모티프에 의해 보장된다.

도 29는 Cov-X-바디 형태의 TriNKET의 대표도이다.

도 30a 및 30b는  $\kappa\lambda$ -바디 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이중이량체성 구축물이며: 항원 1을 표적화하는 1개의 Fab 단편은 카파 LC를 함유하고, 항원 2를 표적화하는 제2 Fab 단편은 람다 LC를 함유한다. 도 30a는  $\kappa\lambda$ -바디의 한 형태의 예시적인 대표도이고; 도 30b는 또 다른  $\kappa\lambda$ -바디의 예시적인 대표도이다.

도 31은 둘 다 Fc 도메인에 융합된, 표적 1에 결합하는 Fab 단편 및 표적 2에 결합하는 scFab를 포함하는 Oasc-Fab 이중이량체성 구축물이다. 이중이량체화는 Fc 도메인에서의 돌연변이에 의해 보장된다.

도 32는 항원 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이중이량체성 구축물인 DuetMab이다. Fab 단편 1 및 2는 정확한 경쇄 및 중쇄 쌍 형성을 보장하는 차별적인 S-S 브릿지를 함유한다.

도 33은 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 갖는 이중이량체성 구축물인 CrossmAb이다. CL 및 CH1 도메인 및 VH 및 VL 도메인이 전환되고, 예를 들어 CH1은 VL과 일렬로 융합된 반면에, CL은 VH와 일렬로 융합된다.

도 34는 항원 2에 결합하는 Fab 단편이 항원 1에 결합하는 Fab 단편의 HC의 N 말단에 융합된 동종이량체성 구축물인 Fit-Ig이다. 상기 구축물은 야생형 Fc를 함유한다.

도 35는 종양-연관 항원-결합 scFv, NKG2D-표적화 Fab, 및 CD16에 결합하는 이중이량체화 항체 불변 영역/도메인 ("CD 도메인")을 함유하는 삼중특이적 항체 (TriNKET) (scFv-Fab 포맷)를 도시한다. 상기 항체 포맷은 본원에서 F3'-TriNKET로 지칭된다.

도 36은 NKG2D에 결합하는 scFv 제1 항원-결합 부위, 종양-연관 항원-결합 (예를 들어, EpCAM)에 결합하는 제2 항원-결합 부위, 종양-연관 항원-결합 (예를 들어, EpCAM)에 결합하는 추가의 종양-연관 항원-결합 부위, 및 CD16에 결합하는 이중이량체화 항체 불변 영역을 포함하는 예시적인 삼중특이적 항체 (TriNKET)를 도시한다. 이들 항체 포맷은 본원에서 F4-TriNKET로 지칭된다.

도 37은 TriNKET 및 mAb가 H747 인간 결장직장암 세포 상에서 발현된 EpCAM에 결합함을 입증하는 선 그래프이다.

도 38은 TriNKET 및 mAb가 HCC827 인간 폐암 세포 상에서 발현된 EpCAM에 결합함을 입증하는 선 그래프이다.

도 39는 TriNKET 및 mAb가 HCT116 인간 결장직장암 세포 상에서 발현된 EPCAM에 결합함을 입증하는 선 그래프이다.

도 40a 및 도 40b는 두 상이한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포에 의한 H747 세포의 TriNKET-매개된 사멸을 제시하는 선 그래프이다. 이펙터-대-표적 비는 10:1이었다.

도 41a 및 도 41b는 두 상이한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포에 의한 HCC827 세포의 TriNKET-매개된 사멸을 제시하는 선 그래프이다. 이펙터-대-표적 비는 10:1이었다.

도 42a 및 도 42b는 두 상이한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포에 의한 MCF7의 TriNKET-매개된 사멸을 제시하는 선 그래프이다. 이펙터-대-표적 비는 10:1이었다.

도 43a 및 도 43b는 두 상이한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포에 의한 HCT116 세포의 TriNKET-매개된 사멸을 제시하는 선 그래프이다. 이펙터-대-표적 비는 10:1이었다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 본 발명은 암 세포 상의 EPCAM, 및 천연 킬러 세포를 활성화시키기 위해 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질, 이러한 다중-특이적 결합 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 암 치료를 위해 이러한 다중-특이적 단백질 및 제약 조성물을 이용하는 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 측면은 섹션별로 하기에 설명되지만, 하나의 특별한 섹션에 기재된 본 발명의 측면이 임의의 다른 섹션으로 제한되지 않는다.

[0073] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 수많은 용어 및 문구가 하기에 정의된다.

[0074] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 용어는 "하나 이상"을 의미하고, 문맥상 부적절하지 않다면 복수형을 포함

한다.

- [0075] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원-결합 부위"는 항원 결합에 참여하는 이뮤노글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서, 항원 결합 부위는 중쇄 ("H") 및 경쇄 ("L")의 N-말단 가변 ("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내에 있는 3개의 고도로 분기한 스트레치는 "초가변 영역"으로 지칭되며, 이는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"로 공지된 더욱 보존된 플랭킹 스트레치들 사이에 삽입되어 있다. 따라서, 용어 "FR"은 이뮤노글로불린에서 초가변 영역들 사이에서 그에 인접하여 천연적으로 발견되는 아미노산 서열을 지칭한다. 인간 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 서로에 대해 삼차원 공간으로 배치되어 항원-결합 표면을 형성한다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 삼차원 표면에 대해 상보성이고, 각각의 중쇄 및 경쇄의 3개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭된다. 특정 동물, 예컨대 낙타 및 연골 어류에서는, 항원-결합 부위가 단일 항체 쇄에 의해 형성되어, "단일 도메인 항체"를 제공한다. 항원-결합 부위는 무손상 항체로서, 항원-결합 표면을 보유하는 항체의 항원-결합 단편으로, 또는 단일 폴리펩티드에서 중쇄 가변 도메인을 경쇄 가변 도메인에 연결하기 위해 펩티드 링커를 사용하는 재조합 폴리펩티드, 예컨대 scFv로 존재할 수 있다.
- [0076] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양 연관 항원"은 암과 연관된 단백질, 당단백질, 강글리노시드, 탄수화물, 지질을 비롯하여 이로 제한되지 않는 임의의 항원을 의미한다. 이러한 항원은 악성 세포 상에서 또는 종양 미세환경에서, 예컨대 종양-연관 혈관, 세포외 매트릭스, 간염성 간질, 또는 면역 침윤물 상에서 발현될 수 있다.
- [0077] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료되는 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체에는 바람직하게는 포유류 (예를 들어, 무린, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)이 포함되고, 더욱 바람직하게는 인간이 포함된다.
- [0078] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 유익한 또는 원하는 결과를 달성하는데 충분한 화합물 (예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 용량으로 투여될 수 있고, 특정한 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 상태, 질환, 장애 등을 개선시키는 임의의 효과, 예를 들어 줄이거나, 감소시키거나, 조절하거나, 완화시키거나 또는 제거하거나, 또는 이들의 증상을 완화시키는 것을 포함한다.
- [0079] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 조성물이 생체내 또는 생체외에서 진단적 또는 치료적으로 사용하기에 특히 적합하게 만드는 불활성 또는 활성의 담체와 활성 작용제의 조합물을 지칭한다.
- [0080] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체"는 임의의 표준 제약 담체, 예컨대 인산염 완충된 식염수 용액, 물, 에멀전 (예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀전), 및 다양한 유형의 습윤제를 지칭한다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 아주반트의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]를 참고한다.
- [0081] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 대상체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 그의 활성 대사물 또는 잔기를 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용가능한 염 (예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭한다. 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 예시적인 산에는 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-술폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-술폰산, 벤젠술폰산 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로는 제약상 허용가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그들의 제약상 허용가능한 산 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에서 사용될 수 있다.
- [0082] 예시적인 염기에는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리토 금속 (예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 화학식  $NW_4^+$ 의 화합물 (여기서, W는  $C_{1-4}$  알킬임) 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다.
- [0083] 예시적인 염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트,



펙티네이트, 퍼슬페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 염의 다른 예에는 적합한 양이온, 예컨대  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  및  $\text{NW}_4^+$  (여기서, W는  $\text{C}_{1-4}$  알킬 기임) 등과 배합된 본 발명의 화합물의 음이온이 포함된다.

[0084] 치료적 용도의 경우, 본 발명의 화합물의 염은 제약상 허용가능한 것으로 고려된다. 그러나, 제약상 허용가능하지 않은 산 및 염기의 염 또한 예를 들어 제약상 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다.

[0085] 명세서에 걸쳐, 조성물이 특정한 성분을 갖거나, 수반하거나 또는 포함하는 것으로 기재되거나, 또는 공정 및 방법이 특정한 단계를 갖거나, 수반하거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우에는, 인용된 성분들로 본질적으로 이루어지거나 또는 그들로 이루어진 본 발명의 조성물이 있고, 인용된 가공 단계들로 본질적으로 이루어지거나 또는 그들로 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 있는 것으로 추가로 고려된다.

[0086] 일반적으로, 백분율을 특정하는 조성은 달리 명시하지 않는다면 중량을 기준으로 한다. 추가로, 변수에 대한 정의가 수반되지 않는다면, 상기 변수의 이전의 정의가 적용된다.

## [0087] I. 단백질

[0088] 본 발명은 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 다중-특이적 결합 단백질은 본원에 기재된 제약 조성물 및 치료 방법에서 유용하다. 다중-특이적 결합 단백질과 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체의 결합은 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포의 파괴에 대한 천연 킬러 세포의 활성을 증진시킨다. 다중-특이적 결합 단백질과 종양-연관 항원-발현 세포의 결합은 암 세포가 천연 킬러 세포에 근접하게 만들며, 이는 천연 킬러 세포에 의한 암 세포의 직접적인 및 간접적인 파괴를 용이하게 한다. 일부 예시적인 다중-특이적 결합 단백질에 대한 추가의 기재가 하기에 제공된다.

[0089] 다중-특이적 결합 단백질의 제1 성분은 NKG2D 수용체-발현 세포에 결합하며, 상기 세포에는 NK 세포,  $\gamma \delta$  T 세포 및  $\text{CD8}^+ \alpha \beta$  T 세포가 포함될 수 있으나 이로 제한되지 않는다. NKG2D 결합시, 다중-특이적 결합 단백질은 천연 리간드, 예컨대 ULBP6 (UL16 결합 단백질 6) 및 MICA (주요 조직적합성 복합체 클래스 I쇄-관련된 A)가 NKG2D에 결합하고 NKG2D 수용체를 활성화시키는 것을 차단할 수 있다.

[0090] 다중-특이적 결합 단백질의 제2 성분은 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합한다. 종양-연관 항원-발현 세포는 백혈병, 예를 들어 급성 골수성 백혈병 및 T-세포 백혈병에서 발견될 수 있다.

[0091] 다중-특이적 결합 단백질의 제3 성분은 백혈구의 표면 상의 Fc 수용체인 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 천연 킬러 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 거대 세포, 및 여포성 수지상 세포에 결합한다.

[0092] 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 다양한 포맷을 가질 수 있다. 예를 들어, 한 포맷은 제1 이뮤노글로불린 중쇄, 제1 이뮤노글로불린 경쇄, 제2 이뮤노글로불린 중쇄 및 제2 이뮤노글로불린 경쇄를 포함하는 이중이량체성 다중-특이적 항체이다 (도 1). 제1 이뮤노글로불린 중쇄는 제1 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인, 제1 중쇄 가변 도메인 및 임의적으로 제1 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 제1 이뮤노글로불린 경쇄는 제1 경쇄 가변 도메인 및 제1 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제1 이뮤노글로불린 경쇄는 제1 이뮤노글로불린 중쇄와 함께 NKG2D에 결합하는 항원-결합 부위를 형성한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는 제2 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인, 제2 중쇄 가변 도메인 및 임의적으로 제2 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 경쇄 가변 도메인 및 제2 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 이뮤노글로불린 중쇄와 함께 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 항원-결합 부위를 형성한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다 (도 1). 일부 실시양태에서, 제1 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 이뮤노글로불린 경쇄와 동일하다.

[0093] 또 다른 예시적인 포맷은 제1 이뮤노글로불린 중쇄, 제2 이뮤노글로불린 중쇄 및 이뮤노글로불린 경쇄를 포함하는 이중이량체성 다중-특이적 항체와 관련이 있다 (도 2). 제1 이뮤노글로불린 중쇄는, 쌍을 형성하여 NKG2D에 결합하거나 또는 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성된 단일-쇄 가변 단편 (scFv)에 링커 또는 항체 힌지를 통해 융합된 제1 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는 제2 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인, 제2 중쇄 가변 도메

인 및 임의적으로 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 이뮤노글로불린 경쇄는 경쇄 가변 도메인 및 불변 경쇄 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는 이뮤노글로불린 경쇄와 쌍을 형성하고, NKG2D에 결합하거나 또는 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다 (도 2).

[0094] 하나 이상의 추가의 결합 모티프가 임의적으로 링커 서열을 통해 불변 영역 CH3 도메인의 C-말단에 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항원-결합 모티프는 4가 또는 3가 분자를 형성하는 단일-쇄 또는 디설피드-안정화된 가변 영역 (scFv)이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 트리오맵 형태를 가지며, 이는 IgG-유사 형태를 유지하는 삼관능성의 이중특이적 항체이다. 이 키메라는 2가지 모 항체로부터 유래된 2개의 절반 항체로 이루어지며, 이들 각각은 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄를 갖는다.

[0096] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 낚-인투-홀 (KIHs) 기술과 관련이 있는 KiH 공통 경쇄 (LC) 형태를 갖는다. KIH는 C<sub>H</sub>3 도메인이 각각의 중쇄에서 "낚" 또는 "홀"을 생성하도록 조작하여 이중이량체화를 촉진하는 것과 관련이 있다. "낚-인투-홀 (KiH)" Fc 기술에 대한 개념은, 소형 잔기를 벌크 잔기로 치환시킴으로써 (예를 들어, EU 넘버링에서 T366W<sub>CH3A</sub>) 1개의 CH3 도메인 (CH3A)에 "낚"을 도입시키는 것이었다. "낚"을 수용하기 위해, 낚에 가장 가까운 이웃 잔기를 더 작은 잔기로 교체함으로써 (예를 들어, T366S/L368A/Y407V<sub>CH3B</sub>) 다른 CH3 도메인 (CH3B) 상에 상보적인 "홀" 표면이 생성되었다. "홀" 돌연변이는 구조화된-가이드된 파지 라이브러리 스크리닝에 의해 최적화되었다 (Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P., Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library, *J. Mol. Biol.* (1997) 270(1):26-35). KiH Fc 변이체의 X-선 결정 구조 (Elliott JM, Ultsch M, Lee J, Tong R, Takeda K, Spiess C, *et al.*, Antiparallel conformation of knob and hole aglycosylated half-antibody homodimers is mediated by a CH2-CH3 hydrophobic interaction. *J. Mol. Biol.* (2014) 426(9):1947-57; Mimoto F, Kadono S, Katada H, Igawa T, Kamikawa T, Hattori K. Crystal structure of a novel asymmetrically engineered Fc variant with improved affinity for FcγRs. *Mol. Immunol.* (2014) 58(1):132-8)는, CH3 도메인 코어 계면 사이에서 입체적 상보성에 의해 유도된 소수성 상호작용에 의해 이중이량체화가 열역학적으로 선호되는 반면에, 낚-낚 및 홀-홀 계면은 각각 입체 장애 및 유리한 상호작용 방해로 인해 동중이량체를 선호하지 않는다.

[0097] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-Ig<sup>TM</sup>) 형태를 가지며, 이는 2개의 모노클로날 항체의 표적 결합 도메인을 가요성 천연 발생 링커를 통해 조합하고, 4가 IgG- 유사 분자를 생성한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 직교 Fab 계면 (Ortho-Fab) 형태를 갖는다. ortho-Fab IgG 접근법에서 (Lewis SM, Wu X, Pustilnik A, Sereno A, Huang F, Rick HL, *et al.*, Generation of bispecific IgG antibodies by structure-based design of an orthogonal Fab interface. *Nat. Biotechnol.* (2014) 32(2):191-8), 구조-기반 영역별 설계는 1개의 Fab 단편에서만 LC 및 HC<sub>VH-CH1</sub> 계면에서 상보성 돌연변이를 도입하고, 다른 Fab 단편에서는 어떠한 변화도 주지 않는다.

[0099] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 2-in-1 Ig 포맷을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 ES 형태를 가지며, 이는 Fc에 융합된, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 함유하는 이중이량체성 구축물이다. 이중이량체화는 Fc에서 정전기적 조정 돌연변이에 의해 보장된다.

[0100] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 κ λ-바디 형태를 가지며, 이는 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이중이량체성 구축물이고: 항원 1을 표적화하는 Fab 단편1은 카파 LC를 함유하는 반면에, 항원 2를 표적화하는 제2 Fab 단편은 람다 LC를 함유한다. 도 30a는 κ λ-바디의 한 형태의 예시적인 대표도이고; 도 30b는 또 다른 κ λ-바디의 예시적인 대표도이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fab 아암 교환 형태 (중쇄 및 부착된 경쇄 (절반-분자)를 또 다른 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍과 교체함으로써 Fab 아암을 교환하여 이중특이적 항체를 생성하는 항체)를 갖는다.

[0102] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 SEED 바디 형태를 갖는다. 가닥-교환 조작된 도메인 (SEED) 플랫폼은 비대칭의 이중특이적 항체-유사 분자를 생성하도록 설계되었으며, 이는 천연 항체의 치료적 적용을 확장시키는 능력을 갖는다. 이 단백질 조작된 플랫폼은 보존된 CH3 도메인 내의 이뮤노글로불린의 구조적으로 관련

된 서열의 교환을 기반으로 한다. SEED 설계는 AG/GA 이중이량체의 효율적인 생성을 가능하게 하는 반면에, AG 및 GA SEED CH3 도메인의 동종이량체는 선호하지 않는다. (Muda M. *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.* (2011, 24(5):447-54)).

- [0103] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 LuZ-Y 형태를 가지며, 여기서 류신 지퍼를 사용하여 2개의 상이한 HC의 이중이량체화를 유도한다. (Wranik, BJ. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2012), 287:43331-9).
- [0104] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 CovX-바디 형태를 갖는다. 이중특이적 CovX-바디에서, 2개의 상이한 펩티드가 분지형 아제티딘 링커를 이용하여 함께 결합하고, 부위-특이적인 방식으로 온화한 조건하에 스캐폴드 항체에 융합된다. 약물작용발생단은 기능적 활성을 담당하는 반면에, 항체 스캐폴드는 긴 반감기 및 Ig-유사 분포를 부여한다. 약물작용발생단은 화학적으로 최적화될 수 있거나 또는 다른 약물작용발생단과 교체되어, 최적화되거나 또는 독특한 이중특이적 항체를 생성할 수 있다. (Doppalapudi VR *et al.*, *PNAS* (2010), 107(52):22611-22616).
- [0105] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fc에 융합된, 표적 1에 결합하는 Fab 단편 및 표적 2에 결합하는 scFab를 포함하는 Oasc-Fab 이중이량체성 형태를 갖는다. 이중이량체화는 Fc에서의 돌연변이에 의해 보장된다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 DuetMab 형태를 가지며, 이는 항원 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 포함하는 이중이량체성 구축물이다. Fab 단편 1 및 2는 정확한 LC 및 HC 쌍 형성을 보장하는 차별적인 S-S 브릿지를 함유한다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 CrossmAb 형태를 가지며, 이는 이중이량체화에 의해 안정화된 Fc에 융합된, 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이중이량체성 구축물이다. CL 및 CH1 도메인 및 VH 및 VL 도메인이 전환되고, 예를 들어 CH1은 VL과 일렬로 융합된 반면에, CL은 VH와 일렬로 융합된다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fit-Ig 형태를 가지며, 이는 항원 2에 결합하는 Fab 단편이 항원 1에 결합하는 Fab 단편의 HC의 N 말단에 융합된 동종이량체성 구축물이다. 상기 구축물은 야생형 Fc를 함유한다.
- [0109] 표 1은 조합되어 NKG2D에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다. NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 대한 그들의 결합 친화도가 다를 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 이들 모두는 인간 NKG2D 및 NK 세포를 활성화시킨다.

표 1		
클론	중쇄 가변 영역 아미노산 서열	경쇄 가변 영역 아미노산 서열
ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1) CDR1 (SEQ ID NO:105) - GSFSGYYWS CDR2 (SEQ ID NO:106) - EIDHSGSTNYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:107) - ARARGPWSFDP	DIQMTQSPSTLSASVGDRVIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFS SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYNYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:2)
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:3)	EIVLTQSPGTLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:4)
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:5)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFS SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYHSFYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:6)
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFS

[0110]

	KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:7)	SGSGTEFTLTISLQPDDFATY YCQQSNSYYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:8)
ADI- 27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:9)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDFATY YCQQYNSYPTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:10)
ADI- 28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWGFDPPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:11)	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRTSQSISSYLNWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPRDFSGS GSGTDFTLTISLQPEDSATYY CQQSYDIPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:12)
ADI- 28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:13)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDFATY YCQQYGSFPITFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:14)
ADI- 28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:15)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPDDFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
ADI- 29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:17)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDFATY YCQQYNSFPTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)

[0111]



ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:19)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYDIYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:20)
ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:21)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYDSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:22)
ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:23)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYGSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:24)
ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:25)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYQSFPFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:26)
ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:27)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYSSFSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:28)
ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG

[0112]

	KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:29)	SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYESYSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:30)
ADI- 29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:31)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYDSFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:32)
ADI- 29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:33)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYQSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:34)
ADI- 29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:35)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYHSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:36)
ADI- 29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:37)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYELYSYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:38)
ADI- 29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:39)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYDTFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:40)

[0113]

ADI-27727	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GDSSIRHAYYYYGMDVWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:41)</p> <p>CDR1 (SEQ ID NO:43) - GTFSSYAIS CDR2 (SEQ ID NO:44) - GGIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:45) - ARGDSSIRHAYYYYGMDV</p>	<p>DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQYYSTPITFGG GTKVEIK (SEQ ID NO:42)</p> <p>CDR1 (SEQ ID NO:46) - KSSQSVLYSSNNKNYLA CDR2 (SEQ ID NO:47) - WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:48) - QQYYSTPIT</p>
ADI-29443 (F43)	<p>QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARG SDRFHPYFDYWGGQTLTVSS (SEQ ID NO:49)</p> <p>CDR1 (SEQ ID NO:51) - GSISSSSYYWG CDR2 (SEQ ID NO:52) - SIYYSGSTYYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:53) - ARGSDRFHPYFDY</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSRYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISLLEPEDFAVY YCQQFDTPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:50)</p> <p>CDR1 (SEQ ID NO:54) - RASQSVSRYLA CDR2 (SEQ ID NO:55) - DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:56) - QQFDTPPT</p>
ADI-29404 (F04)	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:57)</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCEQYDSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:58)</p>
ADI-	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN

[0114]

28200	<p>SGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR RGRKASGSFYFYYGMDVWGQGT VTVSS (SEQ ID NO:59) CDR1 (SEQ ID NO:109) – GTFSSY AIS CDR2 (SEQ ID NO:110) – GGIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:111) – ARRGRKASGSFYFYYGMDV</p>	<p>CESSQSLLNSGNQKNYLTWY QQKPGQPPKPLIWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQNDYSYPYTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:60) CDR1 (SEQ ID NO:112) – ESSQSLLNSGNQKNYLT CDR2 (SEQ ID NO:113) – WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:114) – QNDYSYPYT</p>
ADI- 29379 (E79)	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCK ASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLE WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGAPNYGDTTHDYYMDVWG KGTTVTVSS (SEQ ID NO:61) CDR1 (SEQ ID NO:63) - YTFTSYMH CDR2 (SEQ ID NO:64) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:65) - ARGAPNYGDTTHDYYMDV</p>	<p>EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQYDDWPFTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:62) CDR1 (SEQ ID NO:66) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:67) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:68) - QQYDDWPFT</p>
ADI- 29463 (F63)	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCK ASGYTFTGYMHVVRQAPGQGLE WMGWINPSGGTNYAQKFQGRVT MTRDTSISTAYMELSLRSDDTAV YYCARDTGEYYDTDDHGMDVWG QGTTVTVSS</p>	<p>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQDDYWPPTFGGGTKVEI K</p>

[0115]

	(SEQ ID NO:69) CDR1 (SEQ ID NO:71) - YTFTGYMH CDR2 (SEQ ID NO:72) - WINPNSGGTNYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:73) - ARDTGEYYDTHGMDV	(SEQ ID NO:70) CDR1 (SEQ ID NO:74) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:75) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:76) - QQDDYWPPT
ADI- 27744 (A44)	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDGGYYDSGAGDYWGQGLTVT SS (SEQ ID NO:77) CDR1 (SEQ ID NO:79) - FTFSSYAMS CDR2 (SEQ ID NO:80) - AISGSGGSTYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:81) - AKDGGYYDSGAGDY	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQGVSYPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:78) CDR1 (SEQ ID NO:82) - RASQGIDSWLA CDR2 (SEQ ID NO:83) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:84) - QQGVSYPRT
ADI- 27749 (A49)	EVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAA SGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEW VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISR NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGAPMGAAAGWFDPWGQGLVT VSS (SEQ ID NO:85) CDR1 (SEQ ID NO:87) - FTFSSYSMN CDR2 (SEQ ID NO:88) - SISSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:89) - ARGAPMGAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATY YCQQGVSPRTPFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSPRTP
ADI- 29378	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSYMHWRQAPGQGLE	EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQQKPGQ

[0116]



(E78)	WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CAREGAGFAYGMDYYYMDVWGK GTTVTVSS (SEQ ID NO:93) CDR1 (SEQ ID NO:95) - YTFTSYMH CDR2 (SEQ ID NO:96) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:97) - AREGAGFAYGMDYYYMDV	APRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISLEPEDFAVY YCQQSDNWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:94) CDR1 (SEQ ID NO:98) - RASQSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:99) - DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:100) - QQSDNWPFT
-------	---	---

[0117]

[0118]

대안적으로, US 9,273,136에 기재된 바와 같이, SEQ ID NO:101로 나타내어지는 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:102로 나타내어지는 경쇄 가변 도메인과 쌍을 형성하여, NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

SEQ ID NO:101

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI  
RYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRGL  
GDGTYFDYWQGTTVTVSS

SEQ ID NO:102

QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYDDL  
LPSGVSDRFSGSKSGTSAFLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTK  
LTVL

[0119]

[0120]

대안적으로, US 7,879,985에 기재된 바와 같이, SEQ ID NO:103으로 나타내어지는 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:104로 나타내어지는 경쇄 가변 도메인과 쌍을 형성하여, NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

SEQ ID NO:103

QVHLQESGGLVKPSETLSLTCTVSDDSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGHISYS  
GSANYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANWDDAFNIWG  
QGTMTVSS

SEQ ID NO:104

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS  
RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPWTFGQGTKVEIK

[0121]

[0122] 표 2는 조합되어 EpCAM에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 2		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
오포르투주맵	EVQLVQSGPGLVQPGGSRVIRSCA ASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGL EWMGWINTYTGESTYADSFKGRF TFSLDTSASAAYLQINSLRAEDTA VYYCARFAIKGDYWGQGTLLTVS SE (SEQ ID NO:115) CDR1 (SEQ ID NO:116) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:117) - NTYTGE CDR3 (SEQ ID NO:118) - FAIKGDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRS TKSLLSNGITYLYWYQQKPGKAP KLLIQMSNLASGVPSRFSSSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCAQNLEI PRTFGQGTKVELKR (SEQ ID NO:119) CDR1(SEQ ID NO:120) - KSLLSNGITYLY CDR2 (SEQ ID NO:121) - QMSNLAS CDR3 (SEQ ID NO:122) - AQNLEIPRT
아데카투무맵	EVQLLESAGGVVQGRSLRLSCA ASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDMGWGSGWRPYYYY GMDVWGQGTITVTVSSA (SEQ ID NO:123) CDR1 (SEQ ID NO:124) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:125) - SYDGSN CDR3 (SEQ ID NO:126) - DMGWGSGWRPYYYYGMDV	ELQMTQSPSSLSASVGDRVITICRT SQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDFSGSGSGTDFTL TISLQPEDSATYYCQSYDIPYTF GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:127) CDR1 (SEQ ID NO:128) - QSISSYLN CDR2 (SEQ ID NO:129) - WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:130) - QSYDIPYT
시타투주맵	EVQLVQSGPGLVQPGGSRVIRSCA ASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGL EWMGWINTYTGESTYADSFKGRF TFSLDTSASAAYLQINSLRAEDTA VYYCARFAIKGDYWGQGTLLTVS SA (SEQ ID NO:131)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRS TKSLLSNGITYLYWYQQKPGKAP KLLIQMSNLASGVPSRFSSSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCAQNLEI PRTFGQGTKVELKR (SEQ ID NO:135)

[0123]

	CDR1 (SEQ ID NO:132) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:133) - NTYTGE CDR3 (SEQ ID NO:134) - FAIKGDY	CDR1 (SEQ ID NO:136) - KSLHLSNGITYLY CDR2 (SEQ ID NO:137) - QMSNLAS CDR3 (SEQ ID NO:138) - AQNLEIPRT
솔리토맵 (MT110)	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCK ASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGL EWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKAT LTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAV YFCARLRNWDEPMDYWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:139)  CDR1 (SEQ ID NO:140) - GYAFTNY CDR2 (SEQ ID NO:141) - FPGSGN CDR3 (SEQ ID NO:142) - LRNWDEPMDY	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCK SSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGS GSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQ NDYSYPLTFGAGTKLEIKG (SEQ ID NO:143)  CDR1 (SEQ ID NO:144) - QSLNLSGNQKNYLT CDR2 (SEQ ID NO:145) - WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:146) - QNDYSYPLT

[0124]

[0125]

대안적으로, EpCAM에 결합할 수 있는 신규한 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:147로 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:147  
 MAPPQVLAFGLLAAATATFAAAQEECVCENYKLAVNCFVNNNRQCQCTSVGAQN  
 TVICKSLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAPKPEGALQNDGLYDPDCDESGLFKAKQC  
 NGTSMCWCVNTAGVRRTDKDTEITCSERVRTYWIIELKHKAREKPYDSKSLRTALQ  
 KEITTRYQLDPKFITSILYENNVTIDLQVNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLF  
 HSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTLIYYVDEKAPEFSMQGLKAGVIAVIVVVVIAVVAGI  
 VVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA

[0126]

[0127]

종양 연관 항원 CA125에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:148로 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:148

MLKPSGLPGSSSPTRSLMTGSRSTKATPEMDSGLTGATLSPKTSTGAIVVTEHTLPFTS  
PDKTLASPTSSVVGRRTQSLGVMSSALPESTSRGMTHSEQRTSPSLSPQVNGTPSRNY  
PATSMVSGLSSPRTRTSSTEGNFTKEASTYTLTVETTSQPVTEKYTVPTETSTTEGDST  
ETPWDTRYIPVKITSPMKTFADSTASKENAPVSMTPAETTVTDSHTPGRTNPSFGTLY  
SSFLDLSPKGTNPNSRGETSLELILSTTGYPFSSPEPGSAGHSRISTSAPLSSSASVLDNKI  
SETSIFSGQSLTSPSPGVPEARASTMPNSAIPFSMTLSNAETSAERVSTISSLGTPSIS  
TKQTAETILTFHFAETMDIPSTHIAKTLASEWLGSPGTLGGTSTSALTTSPTTLVSE  
ETNTHHSTSGKETEGTLNNTSMTPLETSAPEGEESEMTATLVPTLGFITLDSKIRSPSQVS  
SSHPTRELRTTGSTSGRQSSSTAAGSSDILRATTSSTSKASSWTSESTAQQFSEPQHT  
QWVETSPSMKTERPPASTSVAAPITTSVPSVVSFGFTLKTSSSTKGIWLEETSADTLIGE  
STAGPTTHQFAVPTGISMTGGSSTRGSQGTTHLLTRATASSETSADLTALATNGVPVSV  
SPAVSKTAAGSSPPGGTKPSYTMVSSVIPETSSLQSSAFREGTSLGLTPLNTRHPFSSPE  
PDSAGHTKISTSIPLSSASVLEDKVSATSTFSHHKATSSITTGTPEISTKTKPSSAVLSS  
MTLSNAATSPERVRNATSPLTHPSPSGEETAGSVLTLSTAETTDSPNIHPTGTLTSESS  
ESPSTLSLPSVSGVKTTFSSSTPSTHLFTSGEETEETSNPSVVSQPETSVSRVRTTLASTSV  
PTPVFPTMDTWPTRSAQFSSSHLVSELRATSSSTSVTNSTGSALPKISHLTGTATMSQT  
NRDTFNDSAAPQSTTWPETSPRFKTLGPSATTTVSTSATSLSATVMVSKFTSPATSSM  
EATSIREPSTILTETNGPGSMMAVASTNPIGKGYITEGRDLTSHLPIGTTASSETSMD  
FTMAKESVMSVSPSQSMDAAGSSTPGRTSQFVDTFSDDVYHLTSREITIPRDGTSSA  
LTPQMTATHPPSPDPSARSTWLGLSSSPSSPTPKVTMSSTFSTQRVTTSMIMDTVET  
SRWNMPNLPSTTSLTPSNIPTSGAIGKSTLVPLDTPSPATSLEASEGGLPTLSTYPESTN  
TPSIHLGAHASSESPSTIKLTMAVSVKPGSYTPLTFPSIETHIHVSTARMAYSSGSSPEM  
TAPGETNTGSTWDPTYITTTDPKDTSSAQVSTPHSVRTLRTTENHPKTESATPAAYS  
GSPKISSPNLTSPATKAWTITDTEHSTQLHYTKLAEKSSGFETQSAPGPVSVVIPTSP  
TIGSSTLELTSDVPGEPLVLAPSEQTTITLPMATWLSTSLTEEMASTDLDISSPSSPMST  
FAIFPPMSTPSHELKSEADTSAIRNTDSTLQHLGIRSLGRTGDLTTVPITPLTTTWT  
SVIEHSTQAQDTLSATMSPHTVTSQSLKDQTSIPASASPSHLTEVYPELGTQGRSSSEAT  
TFWKPSTDTLSREIETGPTNIQSTPPMDNTTTGSSSSGVTLGIAHLPIGTSSPAETSTNM  
ALERRSSTATVSMAGTMGLLVTSAPGRSISQSLGRVSSVLESTTEGVTDSSKGSSPR  
LNTQGNALSSSLEPSYAEGSQMSTSIPLTSSPTPDVEFIGGSTFWTKEVTTVMTSDI  
SKSSARTESSATLMSTALGSTENTGKEKLRTASMDLPSPTPSMEVTPWISLTLSNAP  
NTTDSLDSLHGVHTSSAGTLATDRSLNTGVTRASRLNGSDTSSKSLSMGNSTHTSM  
TYTEKSEVSSSIHPRPETSAPGAETTLTSTPGNRAISLTLPFSSIPVEEVISTGITSGPDIN  
SAPMTHSPITPPTIVWTSTGTIEQSTQPLHAVSSEKVSQVQSTPYVNSVAVSASPHE  
NSVSSGSSTSSPYSSASLESLDSTISRRNAITSWLWDLTSLPTTTWPSTSLSEALSSGH  
SGVSNPSSTTTTEFLPLFAASTSAAKQRNPETETHGPQNTAASTLNTDASSVTGLSETPV  
GASISSEVPLPMAITSRSDVSGLTSESTANPSLGTASSAGTKLRTISLPTSESLVSFRM  
NKDPWTVSIPLGSHPTTNTETSIPVNSAGPPGLSTVASDVIDTPSDGAESIPTVSFSPSP  
DTEVTTISHFPEKTTTHSFRTISSLTHELTSRVTPIPGDWMSSAMSTKPTGASPSITLGER  
RTITSAAPTTSPIVLTASFTESTVSLDNETTVKTSDILDARKTNELPSDSSSSDLINTSI  
ASSTMDVTKTASISPTSISGMTASSPSLFSDDRPOVPTSTTETNTATSPSVSSNTYSLD  
GGSNVGGTPSTLPPFTITHPVETSSALLAWSRPVRFSTMVSTDTASGENPTSSNSVVT  
SVPAPGTWTSVGSTTDLPAMGFLKTSPAGEAHSLLASTIEPATAFTPHLSAAVVTGSS  
ATSEASLLTTSESKAIHSSPQTPTPTSGANWETSATPESLLVVETSDTTLTSKILVTD  
TILFSTVSTPPSKFPSTGTLGASFPPTLLPDTPAIPLTATEPTSSLATSFDSTPLVTIASDS  
LGTVPETTLTMSSETSNGDALVLKTVSNPDRSIPGITIQQVTESPLHPSSTSPSKIVAPRN  
TTYEGSITVALSTLPAGTTGSLVFSQSSSENSETTALVDSSAGLERASVMPLTTGSQGM

[0128]

ASSGGIRSGSTHSTGKTFSSPLTMNPGEVTAMSEITTNRLTATQSTAPKGIPVKPTS  
 AESGLLTPVSASSSPSKAFASLTAPPTWGIQSTLTFEFSEVPSLDTKSASLPTPGQSL  
 NTIPDSASTASSSLSKSPEKNPRARMSTSTKAISASSFQSTGFTETPEGSASPSMAGH  
 EPRVPTSGTGDPRYASEMSYPDPKASSAMTSTSLASKLTTLFSTGQAARSGSSSPI  
 SLSTEKETSFLSPTASTSRKTSFLGPSMARQPNILVHLQTSALTLSPTSTLNMSQEEPP  
 ELTSSQTIAEEEGTTAETQTLTFTPSETPTSLLPVSSPTEPTARRKSSPETWASSISVPAK  
 TSLVETTDGTLVTTIKMSSQAAQGNSTWPAPAEETGSSPAGTSPGSPSEMSTTLKIMSS  
 KEPSISPEIRSTVRNSPWKTPETTVPMETTVEPVTLQSTALGSGSTSISHLPTGTTSPTK  
 SPTEENMLATERVSLSPSPEAWTNLYSGTPGGTRQSLATMSSVSLESPTARSITGTGQ  
 QSSPELVSKTTGMEFSMWHGSTGGTTGDTHVSLSTSSNILEDPVTSPNSVSSLTDKSK  
 HKTETWVSTTAIPSTVLNNKIMAAEQQTSRSVDEAYSSSTSSWSDQTSQSDITLGASPD  
 VTNTLYITSTAQTSLVSLPSGDQGITSLTNPSGGKTSSASSVTSPIGLETLRANVSAV  
 KSDIAPTAGHLSQTSSPAEVSILDVTTAPTGPSTITITMGTNSISSTTPNPEVGMSTMD  
 STPATERRTTSTEHPSTWSSTAASDSWTVTDMTSNLKVARSPGTISTMHTTSFLASST  
 ELDSMSTPHGRITVIGTSLVTPSSDASAVKTETSTSERLSPSDTTASTPISTFSRVQRM  
 SISVPDILSTSWTPSSTEAEDVPVSMVSTDHASTKTDPNTPSLTFLFDSLSTLDWDTGR  
 LSSSATATTSAPQGATTQELTLETMISPATSQLPFSIGHITSAVTPAAMARSSGVTFSR  
 PDPTSKKAEQTSTQLPTTSSAHPGQVPRSAATTLDVIPHTAKTPDATFQRQQTALTT  
 EARATSDSWNEKEKSTPSAPWITEMMNSVSEDTIKEVTSSSSVLRTLNTLDINLESGT  
 TSSPSWKSSPYERIAPESTTDKEAHPSTNTVETTGWVTSSEHASHSTIPAHSAASSKLT  
 SPVVTSTSTREQAIVSMSTTTWPESTRARTEPNFLTIELRDVSPYMDTSSTTQTSIISP  
 GSTAITKGPRTEITSSKRISSEFLAQSMRSSDSPSEAITRLSNFPAMTESGGMILAMQTS  
 PPGATSLSAPTLDTSATASWTGTPLATTQRFTYSEKTTLSKGPEDTSQSPSPSVEETS  
 SSSSLVPIHATTSPSNILLTSQGHSPSSTPPVTSVFLSETSGLGKTTDMSRISLEPGTSLPP  
 NLSSSTAGEALSTYEASRDTKAIHHSADTAVTNMEATSSEYSPIPGHTKPSKATSPLVT  
 SHIMGDITSSTSVFGSSETTEIETVSSVNQGLQERSTSQVASSATETSTVITHVSSGDAT  
 THVTKTQATFSSGTSISSPHQFITSTNTFTDVSTNPSTSLIMTESSGVTTITTQTGPTGAA  
 TQGPYLLDTSTMPYLTTETPLAVTPDFMQSEKTLISKGPKDVSWSPPSVAETSYPS  
 LTPFLVTTIPPATSTLQGGHTSSPVSATSVLTSGLVKTTDMLNTSMEPVTNSPQNLNN  
 PSNEILATLAATTDIETIHPSINKAVTNMGTASSAHVLHSTLPVSSEPSTATSPMVPASS  
 MGDALASISIPGSETTDIEGEPTSSLTAGRKENSTLQEMNSTTESNIILSNVSVGAITEA  
 TKMEVPSFDATFIPTPAQSTKFPDIFSVASSRLSNSPPMTISTHMTTQTGSSGATSKIP  
 LALDTSTLETSAGTPSVVTEGFAHSKITTAMNNDVKDVSQTNPPFQDEASSPSSQAPV  
 LVTTLPSSVAFTPWQWHSTSSPVMSSSVLTSSLVKTAGKVDTSLETVTSSPQSMSNTLD  
 DISVTSAAATTDIETHPSINTVVTVNGTTGSASFESHSTVSAYPEPSKVTSPNVTTSTME  
 DTTISRSIPKSSKTTTRETETSSSLTPKLRETSISQEITSSTETSTVPYKELTGATTEVSRT  
 DVTSSSSSTSFPGPDQSTVSLDISTETNRLSTSPIMTESAEITITTQTGPHGATSQDFTFM  
 DPSNTTPQAGIHSAMTHGFSQLDVTTLMSRIPQDVSWTSPPSVDKTSSPSSFLSSPAM  
 TTPSLISSTLPEDKLSSPMTSLLTSGLVKITDILRTRLEPVTSSLPNFSSTSDKILATSKDS  
 KDTKEIFPSINTEETNVKANNSGHEHSPALADSETPKATTQMVIITTVGDPAPSTSM  
 PVHGSSETTNIKREPTYFLTPRLRETSTSQESSFPTDTSFLLSKVPTGTITEVSSTGVNSS  
 SKISTPDHDKSTVPPDFTTGEIPRVFTSSIKTKSAEMTITTQASPPESASHSTLPLDTSTT  
 LSQGGTHSTVTQGFPHYSEVTTLMGMGPNGVSWMTTPPVEETSSVSSLMSSPAMTSPS  
 PVSSSTSPQSISSPLPVTALPTSVLVTTTDLVLTGTTSPESVTSSPPNLSSITHERPATYKDT  
 AHTEAAMHHSTNTAVTNVGTSGSGHKSQSSVLADSETSKATPLMSTTSTLGDTSVST  
 STPNISQTNQIQTEPTASLSPRLRESSTSEKTSSTTETNTAFSYVPTGAITQASRTEISS  
 RTSISDLDRPTIAPDISTGMITRLFTSPIMTKSAEMTVTTQTTTPGATSQGILPWDSTTT  
 LFQGGTHSTVVSQGFPHSEITTLRSRTPGDVSWMTTPPVEETSSGFLMSPSMTSPSPVS  
 STSPESIPSSPLPVTALLTSVLVTTTNVLGTTSPPEVTSSPPNLSSPTQERLTTYKDTAH  
 TEAMHASMHTNTAVANVGTSISGHESQSSVPADSHTSKATSPMGITFAMGDTSVSTS

[0129]



TPAFFETRIQTESTSSLIPLGRDTRTSEEINTVTETSTVLSEVPTTTTTEVSRTEVITSSRT  
TISGPDHSMSPYISTETITRLSTFPFVTGSTEMAITNQTPIGTISQATLTLDTSSTASW  
EGTHSPVTQRFPHSEETTTMSRSTKGVSWQSPSVEETSSPSPVPLPAITSHSSLYSAV  
SGSSPTSALPVTSLTSGRRKTIDMLDTHSELVTSSLPASSFSGEILTSEASTNTETIHF  
SENTAETNMGTNSMHKLHSSVSIHSQPSGHTPPKVTGSMMEDAIVSTSTPGSPETKN  
VDRDSTPLTPELKEDSTALVMNSTTESNTVFSSVSLDAAATEVSRAEVYYPDTFMP  
ASAQSTKSPDISPEASSSHSNPPLTISTHKTIATQTGPSGVTSLGQLTLDTSIATSAGT  
PSARTQDFVDSETTSMNNDLNDVLKTSPPSAEEANSLSSQAPLLVTTSPSPVSTLQ  
EHSTSSLVSVTSVPTPLAKITDMDTNLEPVTRSPQNLRLNTLATSEATTDHTMHPSIN  
TAVANVGTTSSPNEFYFTVSPDSDPYKATSAVVITSTSGDSIVSTSMPRSSAMKKIESE  
TTFSLIFRLRETSTSQKIGSSSDTSTVFDKAFTAATTEVSRTELSSSRSTSIQGTEKPTMS  
PDTSTRSVTMLSTFAGLTKSEERTIATQTGPHRATSQGLTWDTSITTSQAGTHSAMT  
HGFSQLDLSTLTSRVPEYISGTSPPSVEKTSSSSSLLSLPAITSPSPVPTTLPESRPSSPVH  
LTSLPTSGLVKTTDMLASVASLPPNLGSTSHKIPTTSEDIKDTEKMYPSTNIAVTNVGT  
TTSEKESYSSVPAYSEPPKVTSPMVTSFNIRDTIVSTSMPGSSEITRIEMESTFSLAHGL  
KGTSTSQDPIVSTEKSAVLHKLTTGATETSRTEVASSRRTSIPGPDHSTESPDISTEVIPS  
LPISLGITESSNMTHITRTGPLGTSQGTFLDTPTTSSRAGTHSMATQEFPHSEMTTV  
MNKDPEILSWTIPPSIEKTSFSSSLMPSPAMTSPVSSTLPKTIHTTPSPMTSLLTPSLV  
MTTDTLGTSPPEPTSSPPNLSSTSHIELTTDEDTTAIEAMHPSTSTAATNVETTSSGHGS  
QSSVLADSEKTKATAPMDTTSTMGHTTVSTSMVSSETTKIKRESTYSLTPGLRETSIS  
QNASFSTDSIVLSEVPTGTTAEVSRTEVTSSGRTSIPGPSQSTVLPEISTRMTMLRFASP  
TMTESAEMTIPTQTGPSGSTSQDTLTLDSTTKSQAKTHSTLTQRFPHEMTTLMRSG  
PGDMSWQSSPSLENPSSLPSSLPAITSPPPISSTLPVTISSSPLPVTSLTSSPVTTTD  
MLHTSPELVTSPPKLSTHSRDLTTGKDDTNTAEVHPSTNTAASNVEIPSSGHESPSS  
ALADSETSKATSPMFTSTQEDTTVAISTPHFLETSRQKESISSLSPLKRETGSSVETSS  
AIETSAVLSEVSIGATTEISRTEVTSSSRTSISGSAESTMLPEISTTRKIIKFPTSPILAE  
SSEMTHKTQTSPPGSTSESTFTLDTSTTPSLVITHSTMTQRLPHSEITTLVSRGAGDVPR  
PSSLPVEETSPSSQLSLSAMISPPVSSTLPASSHSSASVTSLLTPGQVKTTEVLDAS  
AEPETSSPPLSSTSVELATSEVTTDTEKIHPSNTAVTKVGTSSSGHESPSSVLPDSE  
TTKATSAMGTISIMGDTSVSTLTPALSNTRKIQSEPASSLTTRLRETSTSEETSLATEAN  
TVLSKVSTGATTEVSRTEAISFRSTMSGPEQSTMSQDISIGTIPRISASSVLTESAKMT  
ITTQTGPSSELTSLNLNTATTPSWVETHSIVIQGFPHPEMTTSMGRGPGGVSWPSP  
FVKETSPSSPLSLPAVTSHPVSTTFLAHIPPSPLPVTSLTSGPATTDDILGTSTEPGT  
SSSSSLSTTSHERLTTYKDTAHTAEVHPSTNTGGTNVATTSSGYKSQSSVLADSSPMC  
TTSTMGDTSVLTSTPAFLETRRIQTELASSLTPGLRESSGSEGTSSGTMKSTVLSKVPT  
GATTEISKEDVTSIPGPAQSTISPDISTRVSWFSTSPVMTESAEITMNTHTSPLGATTQ  
GTSTLDTSSSTSLTMTHSTISQGFHSQMSTLMRRGPEDVSWMSPPLEKTRPSFSLM  
SSPATTSPSPVSSTLPESSSPLPVTSLTSLGLAKTTDMLHKSSEPVTNSPANLSSTSV  
ILATSEVTTDTEKTHPSSNRTVTDVGTSSSGHESTSFVLADSQTSKVTPMVTSTMED  
TSVSTSTPGFFETSRIQTEPTSSLTLGLRKTSSSEGTSLATEMSTVLSGVPTGATAEVSR  
TEVTSSSRSTSISGFAQLTVSPETSTETITRLPTSSIMTESAEMMIKTQDPPGSTPESTHT  
VDISTTPNWVETHSTVTQRFHSEMTHLVSRSRPGDMLWPSQSSVEETSSASSLLSLPA  
TTSPSPVSSTLVEDFPASLPVTSLNPLGLVITDRMGISREPGTSSTSNLSSTTSHERLTT  
LEDTVDTEDMQPSTHTAVTNVRTSISGHESQSSVLSSETPKATSPMGTTYTMGETS  
VSISTSDFFETSRIQIEPTSSLTSLRETSSSERISSATEGSTVLSEVPAGATTEVSRTEVIS  
SRGTSMGPDQFTISPDISTEAITRLSTSPIMTESAESAITIETGSPGATSEGTLTLDSTT  
TFWSGTHSTASPGFHSSEMTHLMSRTPGDVPWPSLPVVEEASSVSSSLSPAMTSTSTFF  
STLPESISSPHPVTTALLTLGPVKTTDMLRTSSEPETSSPPNLSSTSAEILATSEVTKDRE  
KIHPSNTPVNVGTVIYKHLSPSSVLADLVTTKPTSPMATTSTLGNTSVSTSTPAFPE  
TMMTQPTSSLTSLGREISTSQETSSATERSASLSGMPTGATTKVSRTEALSLGRTSTPG

[0130]

PAQSTISPEISTETITRISTPLTTTGAEMTITPKTGHSGASSQGTFTLDTSSRASWPGTH  
 SAATHRSPHSGMTTPMSRGPEDVSWPSRPSVEKTSPPSSLVLSAVTSPSPLYSTPSES  
 SHSSPLRVTSLFTPVMMKTTDMLDTSLEPVTTSPPSMNITSDESLATSKATMETEAIQ  
 LSENTAVTQMGITISARQEFYSSYPGLPEPSKVTSPPVTSSTIKDIVSTTIPASSEITRIEM  
 ESTSTLTPTPRETSTSQEIHSATKPSTVPYKALTSATIEDSMTQVMSSSRGSPDQSTM  
 SQDISTEVITRLSTSPIKTESTEMTITTQTGSPGATSRGTLTLDSTTTFMSGTHSTASQG  
 FSHSQMTALMSRTPGDVPWLSHPSVEEASSASFSLSSPVMTSSSPVSSTLPDSTHSSSLP  
 VTSLLTSGLVKTTTELLGTSSEPETSSPPNLSSTSAEILAITVTTDTEKLEMTNVVTSYG  
 THESPSSVLADSVTTKATSSMGITYPTGDTNVLSTPAFSDTSRIQTKSKLSLTPGLME  
 TSISEETSSATEKSTVLSSVPTGATTEVSRTEAIISSRTSIPGPAQSTMSSDTSMETITRIS  
 TPLTRKESTDMAITPKTGPSGATSQGTFTLDSSTASWPGTHSATTQRFPQSVVTTTPM  
 SRGPEDVSWPSPLSVEKNSPSSLVSSSVTSPSPLYSTPSGSSHSPVPVTSLFTSIMM  
 KATDMLDASLEPETTSAPNMNITSDESLAASKATTETEAIHVFEENTAASHVETTSATE  
 ELYSSSPGFSEPTKVISPVVTSSSIRDNMVSTTMPGSSGITRIEIESMSSLTPGLRETRTS  
 QDITSSTETSTVLKMPGATPEVSRTEVMPPSRTSIPGPAQSTMSLDISDEVVTRLST  
 SPIMTESAEITITTQGYSLATSQVTLPLGTSMTFLSGTHSTMSQGLSHSEMNTLMSRG  
 PESLSWTSPRFVETTRSSSLTSLPLTTSLSPVSSTLDSPPSSPLPVTSLILPGLVKTTTEV  
 LDTSSSEPKTSSSPNLSSTSVETPATSEIMTDTEKIHPSNTAVAKVRTSSSVHESHSSVL  
 ADSETTITIPSMGITS AVDDTTVFTSNPAFSETRRIPTPTFSLTPGFRETSTSEETTSITE  
 TSAVLYGVPTSATTEVSMTEIMSSNRIHIPDSQSTMSPDIITEVITRLSSSSMMSESTQ  
 MTITTQKSSPGATAQSTLTLATTTAPLARHSTVPPRFLHSEMTTLMRSRSPENPSWKS  
 SLFVEKTSSSSSLSLPVTTSPSVSSTLQSPSSSFVTSLLTPGMVKTTDTSTEPGTSLS  
 PNLGTSVEILAASEVTTDEKIHPSMAVTNVGTTSSGHELYSSVSIHSEPSKATYP  
 VGTPSSMAETDSISTSMANFETTGEAEFPHLTSGFRKTNMSLDTSSVTPNTNPSSPG  
 STHLLQSSKTDFTSSAKTSSPDWPPASQYTEIPVDIITPFNASPSITESTGITSFPESTRFM  
 SVTESTHHLSTDLLPSAETISTGTVMPSLSEAMTSFATTGVPRASGSGSPFSRTESGPG  
 DATLSTIAESLPSTPVFPSSSTFTTTDSSTIPALHEITSSSATPYRVDTSLGTESSTTEGR  
 LVMVSTLDTSSQGRTSSSPILDTRMTESVELGTVTSAYQVPSLSTRLTRTDGIMEHIT  
 KIPNEAAHRGTIRPVKGPQTSTSPASPKGLHTGGTKRMETTTTALKTTTALKTTTSRA  
 TLTTSVYTPTLGTLPLNASMQMASTIPTTEMMITTPYVFPDVPETSSSLATSLGAETST  
 ALPRTTPSVFNRESETASLVSRSGAERSPVQTLDVSSSEPDTTASWVIHPAETIPTVS  
 KTTPNFFHSELDTVSSTATSHGADVSSAIPTNISPELDAITPLVTISGTDSTTFPTLTK  
 SPHETETRTTWLTHPAETSSTIPRTIPNFSHHESDATPSIATSPGAETSSAIPTVSPGA  
 EDLVSQVTSSGTDNRMTIPTLTLSGEPKTIASLVTHPEAQTSSAIPTSTISPAVSRLV  
 TSMVTSLAAKTSTTNRALTNSPGEPATTVSLVTHPAQTSPTVPWTTSIFFHKSDDTPS  
 MTTSHGAESSAVPTPTVSTEVPGVVTPVTSSRAVISTTIPILTSPGEPETTPSMATS  
 HGEEASSAIPTPTVSPGVPGVVTSLVTSRAVTSSTIPIITFSLGEPETTPSMATSHGTE  
 AGSAVPTVLPEVPGMVTSLVASSRAVTSSTLPTLTLSGEPETTPSMATSHGAEASST  
 VPTVSPEVPGVVTSLVTSSSGVNSTSIPTLILSPGELETTPSMATSHGAEASSAVPTPTV  
 SPGVSGVVTPVTSSRAVTSSTIPIITLSSSEPETTPSMATSHGVEASSAVLTVSPEVPG  
 MVTSLVTSSRAVTSSTIPIITLSSSEPETTPSMATSHGVEASSAVLTVSPEVPG  
 LVTSSGSETSAFSLTVASSQPETIDSWVAHPGTEASSVPTLTVSTGEPFTNISLVTH  
 PAESSSTLPRTTSRFHSSELDTMPSTVTSPEAESSSAISTTISPGIPGVLTSLVTSSSGRDIS  
 ATFPTVPESPHSEATASWVTHPAVTSTTVPRTPPNYSHSEPDTTPSIATSPGAETSD  
 FPTITVSPDVPDMVTSQVTSSGTDTSITIPTLTLSGEPETTTSFITYSEHTSSAIPTLPV  
 SPGASKMLTSLVISSGTDSTTFPTLTETPYEPETTAIQLIHPAETNTMVPRTTPKFHS  
 KSDTTLPVAITSPGPEASSAVSTTTISPDMSDLVTSVPSSGTDSTTFPTLSETPYEPET  
 TATWLTHPAETSTTVSGTIPNFSHRGSDTAPSMVTSPGVDTRSGVPPTTIPPSIPGVVT  
 SQVTSSATDTSTAIPTLTPSPGEPETTASSATHPGTQTGFTVPIRTVPSSEPDTMASWV  
 THPPQTSTPVSRTTSSFSHSSPDATPVMATSPRTEASSAVLTISPGAPEMVTSQITSSG

[0131]

AATSTTVPTLTHSPGMPETTALLSTHPRTESTKTFPASTVFPQVSETTASLTIRPGAETS  
TALPTQTSSSLFTLLVGTSTRVDLSPTASPGVSAKTAPLSTHPTGTETSTMIPTSTLSLGL  
LETTGLLATSSSAETSTSTLTLTVSPA VSGLSASITTDKPQTVTSWNTETSPSVTSVGP  
PEFSRTVTGTTMTLIPSEMPPTPKTSHGEGVSPTTILRTTMVEATNLATTGSSPTVAKT  
TTTFNTLAGSLFTPLTTPGMSTLASESVTSRTSYNHRSWISTTSSYNRRYWTPATSTPV  
TSTFSPGISTSSIPSSTAATVPFMVPFTLNFTITNLQYEEDMRHPGSRKFNATERELQGL  
LKPLFRNSSLEYLYSGCRLASLRPEKDSSATAVDAICTHRPDPEDLGLDRERLYWELS  
NLNGIQELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSMPTTSTPGTSTVDVGTSGTPSSSPSTTAG  
PLLMPFTLNFTITNLQYEEDMRRTGSRKFNTMESVLQGLLKPLFKNTSVGPLYSGCR  
LTLRPEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGLNREQLYWELSKLTNDIEELGPYTLDRN  
SLYVNGFTHQSSVSTTSTPGTSTVDLRTSGTPSSLSSPTIMAAGPLLVPFTLNFTITNLQ  
YGEDMGHPGSRKFNTTERVLQGLLGPIFKNTSVGPLYSGCRLTSRSEKDGAATGVD  
AICIHLDPKSPGLNRERLYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRTSVPTSS  
TPGTSTVDLGTSGTPFSLSPATAGPLLVLFTLNFTITNLKYEEDMHRPGSRKFNTTER  
VLQTLGPMFKNTSVGLLYSGCRLTLRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDREQ  
LYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHWIPVPTSSSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPS  
PTTAGPLLVPFTLNFTITNLKYEEDMHCPGSRKFNTTERVLQSLGPMFKNTSVGPLY  
SGCRLTLRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDREQLYWELSQLTNGIKELGPYT  
LDRNSLYVNGFTHQTSAPNTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLSPSTSAGPLLVPFTLNFTIT  
NLQYEEDMHHPGSRKFNTTERVLQGLLGPMFKNTSVGLLYSGCRLTLRPEKNGAA  
TGMDAICSHRLDPKSPGLNREQLYWELSQLTHGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSS  
VAPTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLSPSTTAVPLLVPFTLNFTITNLQYGEDMRHPGSRKF  
NTTERVLQGLLGPMFKNTSVGPLYSGCRLISLRSEKDGAATGVDAICTHHLNPQSPGL  
DREQLYWQLSQMTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSGLTTSTPWTSTVDLGTSG  
TPSPVPSTTTGPLLVPFTLNFTITNLQYEENMGHPGSRKFNTITESVLQGLLKPLFKSTS  
VGPLYSGCRLTLRPEKDGVA TRVDAICTHRPDPKIPGLDRQQLYWELSQLTHSITEL  
GPYTLDRDSLYVNGFTQRSSVPTTSTPGTFTVQPETSETPSSLPGPTATGPVLLPFTLN  
FTITNLQYEEDMRRPGSRKFNTTERVLQGLLMPLFKNTSVSSLYSGCRLTLRPEKDG  
AATRVDAVCTHRPDPKSPGLDRERLYWKLSQLTHGITELGPYTLDRHSLYVNGFTH  
QSSMTTTRTPDSTMHLSRTASLSGPMASPLVLFTINFTITNLRYEENMHHPG  
SRKFNTTERVLQGLLRPVFKNTSVGPLYSGCRLTLRPPKDGAA TKVDAICTYRPDP  
KSPGLDREQLYWELSQLTHSITELGPYTLDRDSLYVNGFTQRSSVPTTSTPGTPTVDLG  
TSGTPVSKPGPSAASPLLVLFTLNFTITNLRYEENMQHPGSRKFNTTERVLQGLLRSLF  
KSTSVGPLYSGCRLTLRPEKDGTATGVDAICTHHPDPKSPRLDREQLYWELSQLTH  
NITELGPYALDNDSLFVNGFTHRSSVSTTSTPGTPTVYLGASKTPASIFGPSAASHLLIL  
FTLNFTITNLRYEENMWPGSRKFNTTERVLQGLLRPLFKNTSVGPLYSGCRLTLRPE  
KDGEATGVDAICTHRPDPGPGLDREQLYLELSQLTHSITELGPYTLDRDSLYVNGFT  
HRSSVPTTSTGTVSEEPFTLNFTINNLRYMADMGQPGSLKFNTDNVMQHLLSPLFQR  
SSLGARYTGCRVIALRSVKNGAETRVDDLCTYLQPLSGPLPIKQVFHELSSQO THGIT  
RLGPYSLDKDSLYLNGYNEPGPDEPPTPKPATFTLPLSEATTAMGYHLKTLTLNFT  
ISNLQYSPDMGKGSATFNSTEGVLQHLLRPLFQKSSMGPFYLGCLISLRPEKDGAAT  
GVDTTCTYHPDPVGPGLDIQQLYWELSQLTHGVTQLGFYVLD RDSLFINGYAPQNLS  
IRGEYQINFHIVNWNLSNPDPSTSEYITLLRDIQDKVTTLKYGSQ LHDTRFCLVTNLT  
MDSVLVTVKALFSSNLDPSLVEQVFLDKTLNASFWHLGSTYQLVDIHTVTESSVY  
QPTSSSTQH FYLNFTITNL PYSQDKAQPGTTNYQRNKR NIEDALNQLFRNSSIKSYFS  
DCQVSTFRSVPNRHHTGVDSL CNFSPLARRVDRVAIYE EFLRMTRNGTQLQNFTLDR  
SSVLVDGYSPNRNEPLTGNSDLPFWAVILIGLAGLLGVITCLICGVLTTRRRKKEGE  
YNVQQQCPGYYSQSHLDLEDLQ

[0132]

[0133] 종양 연관 항원 NaPi2b에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:149로 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:149

MAPWPELGDAQPNPDKYLEGAAGQQPTAPDKSKETNKTDNTEAPVTKIELLPSYST  
ATLIDEPTEVDDPWNLPTLQDSGIKWSE RDTKGKILCFFQGIGRLILLGLFYFFVCSL  
DILSSAFQLVGGMAGQFFSNSSIMSNPLLGLVIGVLVTVLVQSSSTSTSIVVSMVSSS  
LLTVRAAIPIMGANIGTSITNTIVALMQVGRSEFRRAFAGATVHDFFNWLSVLVLL  
PVEVATHYLEIITQLIVESFHFKNGEDAPDLLKVITKPF TKLIVQLDKKVISQIAMNDE  
KAKNKS LVKIWCKTFTNKTQINVTVPSTANCTSPSLCWT DGIQNW TMKNV TYKENI  
AKCQHIFVNFHLPDLAVGTILLISLLVLCGCLIMIVKILGSVLKGQVATVIKKTINTDF  
PPFWALW TGYLAILVGAGMTFIVQSSSVFTSALTPLIGIGVITIERAYPLTLG SNIGTTT  
AIIAALASPGNALRSSQLALCHFFFNISGILLWYPIPFTRLP IRMAKGLGNISAKYRWF  
AVFYLIHFFFLIPLTVFGLSLAGWRVLVGVGVVVFIIILVLCRLLLQSRCPRVLPKKLQ  
NWNFLPLWMRSLKPWD AVVSKFTGCFQMRCCCCRVCCRACCLLCDCPKCCRC SK  
CCEDLEEAQEQGDVPVKAPETFDNITISREAAQGEVPASDSKTECTAL

[0134]

[0135] 종양 연관 항원 벡틴4에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:150으로 정의된 아미노산 서열에 대한 결

합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:150

MPLSLGAEMWGP EAWLLLLLLASFTGRCPAGELETSDVVTVVVLGQDAKLPCFYRG  
DSGEQVGQVAWARVDAGEGAQELALLHSKYGLHVSPAYEGRVEQPPPPRNPLDGS  
VLLRNAVQADEGEYECRVSTFPAGSFQARLRLRVLPPLPSLNPGPALEEGQGLTLA  
ASCTAEGSPAPSVTWDETVKGTSSRSFKHSRSAAVTSEFHLVPSRSMNGQPLTCVV  
SHPGLLDQQRITHILHVSFLAEASVRGLEDQNLWHIGREGAMLKCLSEGQPPPSYNW  
TRLDGPLPSGVRVDGDTLGFPLTTEHSGIYVCHVSNEFSSRDSQVTVDVLDPQEDSG  
KQVDLVASVVVVGVIAALLFCLLVVVVVLMSRYHRRKAQQMTQKYEEELTLTRE  
NSIRRLHSHHTDPRSQPEESVGLRAEGHPDSLKDSSCSVMSEEPEGRSYSTLTTVREI  
ETQTELLSPGSGRAEEEEEDQDEGIKQAMNHVFQENGTLRAKPTGNGIYINGRGLHV

[0136]

[0137]

종양 연관 항원 푸코실-GM1에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 모노시알로테트라헥소실강글리오시드에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

[0138]

종양 연관 항원 ADAM8에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:151로 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:151

LGATGHNFTLHLRKNRDLLGSGYTETTYTAANGSEVTEQPRGQDHCIFYQGHVEGYPD  
SAASLSTCAGLRGFFQVGSDDLHLIEPLDEGGEGGRHAVYQAEHLLQTAGTCGVSDDS  
LGSLLGPRTA AAVFRPRPGDSLPSRETRYVELYVVVDNAEFQMLGSEAAVRHRVLEV  
VNHVDKLYQKLNFRVVLVGLIWNQDRFHVSPDPSTLENLLTWQARQRTRRHLH  
DNVQLITGVDFGTGTVGFARVSAMCSHSSGAVNQDHSKNPVGVACTMAHEMGNL  
GMDHDENVQGCRCQERFEAGRCIMAGSIGSSFPRMFSDCSQAYLESFLERPQSVCLA  
NAPDLSHLVGGPVCGNLFVERGEQCDGPPEDCRNRCCNSTTCQLAEGAQCAHGTC  
CQECKVKPAGELCRPKKDMCDLEEFCDGRHPECPEDAFQENGTPCSGGYCYNGACP  
TLAQQCQAFWGPGGQAAEESCFSYDILPGCKASRYRADMCGLVQCKGGQQLGRAI  
CIVDVCHALTTEDGTAYEPVPEGTRCGPEKVCWKGRCDLHVYRSSNCSAQCHNH  
GVCNHHKQECHCHAGWAPPHCAKLLTEVHAASGSLPVFVVVVVLVLLAVVLVTLAGII  
VYRKARSRLSRNVAPKTTMGRSNPLFHQAASRVPAKGGAPAPSRGPQELVPTTHPG  
QPARHPASSVALKRPPPAPPVTVSSPPFPVPVYTRQAPKQVIKPTFAPPVPPVKPGAG  
AANPGPAEGAVGPKVALKPPIQRKQGAGAPTAP

[0139]

[0140]

종양 연관 항원 ADAM9에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:152로 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:152

MGSGARFPGTLRVRWLLLLGLVGPVLGAARPGFQQTSHLSSYEIHPWRLTRE  
APRPYSKQVSYVIAEGKEHIIHLERNKDLLPEDFVVYTYNKEGTLITDHPNIQNHCH  
YRGYVEGVHNSSIALSDCFGLRGLLHLENASYGIEPLQNSSHFEHIIYRMDDVYKEPL  
KCGVSNKDIEKETAKDEEEPPSMTQLRRRRRAVLPTQTRYVELFIVVDKERYDMMG  
RNQTA VREEMILLANYLDSMYIMLNIRIVLVGLEIWTNGNLINIVGGAGDVLGNFVQ  
WREKFLITRRRHDSAQLVLKKGFGGTAGMAFVGTVCSSRHAGGINVFGQITVETFA  
IVAHELGHNLGMNHDDGRDCSCGAKSCIMNSGASGRNFSSCSAEDFEKLTNLKGG  
NCLLNIPKPDEAYSAPSCGNKLVDAAGECDCGTPKECELDPCCEGSTCKLSFAECA  
YGDCKDCRFLPGGTLCRGKTSECDVPEYCNSSQFCQPDVFIQNGYPCQNNKAYC  
YNGMCQYYDAQCVIFGSKAKAAPKDCFIEVNSKGDRFGNCGFSGNEYKKCATGN  
ALCGKLQCEENVQEIPVFGIVPAIIQTPSRGTCWGVDFQLGSDVDPGMVNEGKCG  
AGKICRNFQCVDA SVLNYDCDVQKKCHGHGVCNSKNCHCENGWAPPNCETKGY  
GGSVDSGPTYNEMNTALRDGLLVFFFLIVPLIVCAIFIFIKRDQLWRSYFRKKRSQTYE  
SDGKNQANPSRQPGSVPRHVSPTPREVPIYANRFAVPTYAAKQPQPFPSRPPPPQP  
KVSSQGNLIPARPAPAPPLYSSLT

[0141]

[0142]

종양 연관 항원 SLC44A4에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:153으로 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:153

MGGKQRDEDEAYGKPVKYDPSFRGPIKNRSCDVICCVLFLFILGYIVVGIVAWL  
YGDPRQVLYPRNSTGAYCGMGENDKPYLLYFNIFSCILSSNISVAENGLQCPTPQV  
CVSSCPEDPWTVGKNEFSQTVGEVFYTKNRNFCCLPGVPWNMTVITSLQQELCPSFLL  
PSAPALGRFCFPWTNVTTPALPGITNDTTIQQGISGLIDSLNARDISVKIFEDFAQSWYW  
ILVALGVALVLSLLFILLRLVAGPLVLVLILGVLGVLAYGIYYCWEEYRVLRDKGAS  
ISQLGFTTNLSAYQSVQETWLAALIVLAVLEAIIILLMLIFLRQIRIAIALKEASKAV  
GQMMSTMFYPLVTFVLLLCIAYWAMTALYLATSGQPQYVLWASNISSPGCEKVPIN  
TSCNPTAHLVNSSCPGLMCVFQGYSSKGLIQRSVFNLQIYGVGLFWTLNWLALG  
QCVLAGAFASFYWAFHKPDIPFPLISAFIRTLRYHTGSLAFGALILTLVQIARVILEY  
IDHKLRGVQNPVARCIMCCFKCCLWCLEKFIKFLNRNAYIMIAIYGKNFCVSAKNAF  
MLLMRNIVRVVLDKVTDLILLFFGKLLVVGGVGVLSFFFFSGRIPGLGKDFKSPHLN  
YYWLPIMTSILGAYVIASGFFSVFGMCVDTLFLCFLEDLERNNGSLDRPYYMSKSL  
KILGKKNEAPPDNKKRKK

[0143]

[0144]

종양 연관 항원 CA19-9에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:154로 정의된 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:154

MACSRPPSQCEPTSLPPGPPAGRRHLPLSRRRREMSSNKEQRSVVFVILFALITILILYS  
SNSANEVVFHYGSLRGRSRPVNLKKWSITDGYVPILGNKTLPSRCHQCIVVSSSSHLL  
GTKLGPEIERAECTIRMNDAPTTGYADVGNKTTYRVVAHSSVFRVLRPPQEFVNRT  
PETVFIFWGPPSKMQKPQGS�VRVIQRAGLVFPNMEAYAVSPGRMRQFDDLFRGET  
GKDREKSHSWLSTGWFTMVIAVELCDHVHVYGMVPPNYCSQRPLQRMPYHYYP  
KGPDECVTYIQNEHSRKGNHHRFITEKRVFSSWAQLYGITFSHPST

[0145]

[0146]

대안적으로, 표 3은 조합되어 CA125 (아바코보맵, 소피투주맵), NaPi2b (리파스투주맵), 넥틴4 (엔포르투맵), 푸코실-GM1 (미국 특허 출원 공개 번호: 20130142789에 기재되어 있으며, 구체적인 서열은 본원에 참고로 포함됨), 또는 SLC44A4 (국제 출원 공개 번호: W02010111018에 기재되어 있으며, 구체적인 서열은 본원에 참고로 포함됨)에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 3		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
아바코보맵	QVKLQESGAELARPGASVKLSC KASGYTFTNYWMQWVKQRPQG GLDWIGAIYPGDGNTRYTHKFK GKATLTADKSSSTAYMQLSSLAS EDSGVYYCARGEGNYAWFAYW GQGTTVTVSSA (SEQ ID NO:155) CDR1 (SEQ ID NO:156) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:157) - YPGDGN CDR3 (SEQ ID NO:158) - GEGNYAWFAY	DIELTQSPASLSASVGETVTITCQA SENIYSYLAWHQKQKQKSPQLLV YNAKTLAGGVSSRFSGSGSGTHFS LKISSLQPEDFGIYYCQHHYGILPT FGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:159) CDR1(SEQ ID NO:160) - ENIYSYLA CDR2 (SEQ ID NO:161) - NAKTLAG CDR3 (SEQ ID NO:162) - QHHYGILPT
소피투주맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGYSITNDYAWNWRQAPGK GLEWVGYSYSGYTTYNPSLKS FTISRDTSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWTSGLDYWGQGT LTVSSA (SEQ ID NO:163) CDR1 (SEQ ID NO:164) - GYSITNDY CDR2 (SEQ ID NO:165) - SYSGY CDR3 (SEQ ID NO:166) - WTSGLDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKA SDLIHNWLAWYQQKPGKAPKLLI YGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQYWTTPFTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO:167) CDR1 (SEQ ID NO:168) - DLIHNWLA CDR2 (SEQ ID NO:169) - GATSLET CDR3 (SEQ ID NO:170) - QYWTTPFT
리파스투주맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFSFSDFAMSWVRQAPGKGL EWVATIGRVAFTYYPSMKGR FTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRS SETLVHSSGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSF

[0147]



	TAVYYCARHRGFDVGHFDFWG QGTLLTVSSA (SEQ ID NO:171) CDR1 (SEQ ID NO:172) - GFSFSDF CDR2 (SEQ ID NO:173) - GRVAFH CDR3 (SEQ ID NO:174) - HRGFDVGHFDF	NPLTFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:175) CDR1 (SEQ ID NO:176) - ETLVHSSGNTYLE CDR2 (SEQ ID NO:177) - RVSNRFS CDR3 (SEQ ID NO:178) - FQGSFNPLT
엔포르투맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGL EWVSYISSSSTIYYADSVKGRFT ISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTA VYYCARAYYYGMDVWGQGTTV TVSSA (SEQ ID NO:179) CDR1 (SEQ ID NO:180) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:181) - SSSST CDR3 (SEQ ID NO:182) - AYYYGMDV	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA SQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQQANSFPPTFG GGTKVEIKR (SEQ ID NO:183) CDR1(SEQ ID NO:184) - QGISGWL CDR2 (SEQ ID NO:185) - AASTLQS CDR3 (SEQ ID NO:186) - QQANSFPPT
항- 푸코실-GM1	EVQLVESGGGSVQPGESLRLSCV ASGFTFSRYKMNWVRQAPGKGL EWVSYISRSGRDIYYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDT AVYYCAGTVTTYYYDFGMDVW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:187) CDR1 (SEQ ID NO:188) - GFTFSRY CDR2 (SEQ ID NO:189) - SRSGRD CDR3 (SEQ ID NO:190) - TVTTYYYDFGMDV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO:191) CDR1 (SEQ ID NO:192) - QGISSWL CDR2 (SEQ ID NO:193) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:194) - QQYNSYPPT

[0148]

항-SLC44A4	QVQLVESGGGVVQGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAVMSYDGSKKFYTDVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGDYVRYHYY GMDVWGQGTTVTVSSA (SEQ ID NO:195) CDR1 (SEQ ID NO:196) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:197) - SYDGSK CDR3 (SEQ ID NO:198) - DGGDYVRYHYYGMDV	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRA SQGISYYLAWYQQKPGKIPKLLIY DTSSLQSGVPSRFSRSGTDLSTI SSLQPEDVATYYCQRYDSAPLTFG GGTKVEIKR (SEQ ID NO:199) CDR1 (SEQ ID NO:200) - QGISYYLA CDR2 (SEQ ID NO:201) - DTSSLQS CDR3 (SEQ ID NO:202) - QRYDSAPLT
-----------	--	---

[0149]

[0150] 2개의 폴리펩티드 쇄의 이중이량체화를 가능하게 하는 돌연변이 또한 포함하는 항체 불변 영역에 연결된 scFv의

예가 하기에 열거된다. 항-NKG2D 항체로부터의 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ ) 및 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ )을 함유하는 scFv가 본 개시내용의 다중특이적 단백질의 제조에 사용된다. 각각의 서열은 이중이량체화 돌연변이 (밀줄침)를 함유하는  $V_L$ -(G4S)<sub>4</sub>- $V_H$ -힌지 (AS 또는 GAS)-Fc를 나타낸다.  $V_L$  및  $V_H$ 는 100 $V_L$  - 44 $V_H$  S-S 브릿지 (밀줄침)를 함유하고, 임의의 중앙 표적화 또는 NKG2D 결합 항체로부터의 것일 수 있다. Ala-Ser (AS, 볼드체 & 밀줄침)은 가요성과 최적의 기하학 사이의 균형을 맞추기 위해 엘보우 힌지 영역 서열에 포함된다. 특정 실시양태에서, 추가의 Gly가 AS 서열의 N-말단에 부가되어, Gly-Ala-Ser (GAS, 볼드체 & 밀줄침)의 서열을 갖는 힌지를 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 힌지에서 추가의 서열 Thr-Lys-Gly가 AS 서열에 부가될 수 있다. 하기 단락에 열거된 서열에서 (G4S)<sub>4</sub> 링커는 밀줄쳐 있다.

[0151] 본 개시내용의 TriNKET는 SEQ ID NO:203의 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 (F4- EpCAMFc-AJchainB-NKG2D-결합 scFv), 및 SEQ ID NO:204의 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 (항-EpCAM HC-힌지-Fc)를 포함하는 NKG2D-결합-F4-TriNKET-EpCAM이다. NKG2D-결합-F4-TriNKET-EpCAM은 또한 SEQ ID NO:214의 서열을 포함하는 항-EpCAM  $V_L$ -불변 도메인을 각각 포함하는 2개의 EpCAM-표적화 경쇄를 포함한다. 예를 들어, 도 36의 구조에서, Fab 단편이 EpCAM을 표적화할 때, NKG2D-결합-F4-TriNKET-EpCAM은 TriNKET의 한 아암을 형성하는 SEQ ID NO:203 및 SEQ ID NO:214, 및 TriNKET의 두번째 아암을 형성하는 SEQ ID NO:204 및 SEQ ID NO:214를 포함한다.

[0152] 각각의 아암은 EpCAM-결합 Fab 단편을 포함하며, 이들은 중쇄 가변 도메인 및 CH1 도메인을 포함하는 중쇄 부분 (중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인에 연결되어 있음); 및 경쇄 가변 도메인 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 경쇄 부분 (SEQ ID NO:214)을 포함한다. 첫번째 아암에서 (예를 들어, F4- EpCAMFc-AJchainB-NKG2D-결합 scFv에서) CH1 도메인은 Fc 도메인에 연결되며, 이는 scFv-표적화 NKG2D에 연결되어, SEQ ID NO:203의 서열을 포함하는 폴리펩티드를 형성한다. 두번째 아암에서, CH1 도메인은 Fc 도메인에 연결되어, SEQ ID NO:204의 서열을 포함하는 폴리펩티드를 형성한다.

[0153] 예를 들어, F4-EpCAMFc-AJchainB-NKG2D-결합 scFv (SEQ ID NO:203)는 EpCAM-표적화 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ ) (SEQ ID NO:139), 및 Fc 도메인 (힌지-CH2-CH3)에 연결된 CH1 도메인을 포함하며, 이는 Fc의 C-말단에서 NKG2D에 결합하는 단일-쇄 가변 단편 (scFv)에 연결된다. SEQ ID NO:203의 Fc 도메인은 S354C 치환을 포함하며, 이는 또 다른 Fc 도메인 (SEQ ID NO:204, 하기 기재됨)에서의 Y349C 치환과 디설피드 결합을 형성한다. SEQ ID NO:203에서 Fc 도메인은 Q347R, D399V, 및 F405T 치환을 포함한다. NKG2D에 결합하는 scFv는 SEQ ID NO:205의 아미노산 서열로 나타내어지고, (G4S)<sub>4</sub> 링커, GGGGSGGGSGGGSGGGG (SEQ ID NO:206)를 통해 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ )에 연결된 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ )을 포함한다. SEQ ID NO:205 내에서 구성된  $V_L$  및  $V_H$ 는  $V_L$ -(G4S)<sub>4</sub>- $V_H$ 로서 연결되고;  $V_L$  및  $V_H$ 는 100 $V_L$  - 44 $V_H$  S-S 브릿지 (각각 G100C 및 G44C 치환으로부터 생성됨)를 함유한다 (시스템인 잔기는 볼드체-이탤릭체-밀줄쳐 있음). SEQ ID NO:203에서 나타낸 바와 같이, Fc 도메인의 C-말단은 짧은 SGSGGGS 링커 (SEQ ID NO:207)를 통해 scFv (SEQ ID NO:205)의 N-말단에 연결된다.

[0154] **NKG2D-결합 scFv**

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSG  
VPSRFGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGCGTKVEIKGGGSGGG  
GSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKC  
LEWVSSISSSSYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYQMNSLRAEDTAVYYCARGAP  
MGAAAGWFDPPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:205)

[0155]

[0156] *F4-EpCAMFc-AJchainB-NKG2D-결합 scFv*

EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGSG  
NIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ  
GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG  
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT  
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT  
TPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
SGSGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLAWYQQKPGKAPKLLIY  
AASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGCGTKVEIKG  
GGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWV  
RQAPGKCLEWVSSISSSSSIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVY  
YCARGAPMGAAAGWFDPPWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:203)

[0157]

[0158] 항-EpCAM HC-힌지-Fc (SEQ ID NO:204)는 EpCAM-표적화 중쇄 가변 도메인, 및 Fc 도메인 (힌지-CH2-CH3)에 연결된 CH1 도메인을 포함한다. SEQ ID NO:204에서 Fc 도메인은 Y349C 치환을 포함하며, 이는 NKG2D-결합 scFv (SEQ ID NO:203)에 연결된 Fc의 CH3 도메인에서의 S354C 치환과 디설피드 결합을 형성한다. SEQ ID NO:204에서, Fc 도메인은 또한 K360E 및 K409W 치환을 포함한다.

[0159] *항-EpCAM  $V_H$ -CH1-Fc*

EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGSG  
NIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ  
GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG  
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT  
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI  
SKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTEENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT  
TPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
(SEQ ID NO:204)

[0160]

[0161] 항-EpCAM  $V_L$ - 불변 도메인 (SEQ ID NO:214)은 경쇄 가변 도메인 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 EpCAM-표적화 경쇄 부분을 포함한다.

[0162] *항-EpCAM  $V_L$ - 불변 도메인*

ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSNGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYW  
ASTRESGVPRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLEIKG  
RTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT  
EQDSKDYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
NO:214)

[0163]

[0164] 예시적인 실시양태에서, NKG2D-결합 scFv 단편에 연결된 Fc 도메인은 K360E 및 K409W의 돌연변이를 포함하고, EPCAM Fab 단편에 연결된 Fc 도메인은 이중이량체를 형성하기 위해 매칭 돌연변이 Q347R, D399V, 및 F405T를 포함한다.

[0165] 예시적인 실시양태에서, NKG2D-결합 scFv에 연결된 Fc 도메인은 CH3 도메인에서 Y349C 치환을 포함하며, 이는 NKG2D-결합 scFv에 연결되지 않은 Fc 도메인 상의 S354C 치환과 디설피드 결합을 형성한다.

[0166] 본 개시내용의 또 다른 TriNKET는 NKG2D-결합-F3'-TriNKET-EPCAM이며, 그의 서열은 하기에 기재된다 (CDR (카바트(Kabat) 넘버링)은 밑줄쳐 있음).

[0167] 본 개시내용의 일부 TriNKET는 형태 A49-F3'-TriNKET-EPCAM을 가지며, 그의 서열은 하기에 제공된다 (CDR (카바트 넘버링)은 밑줄쳐 있음).

[0168] A49-F3'-TriNKET-EPCAM은 Gly-Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결되는, EPCAM에 결합하는 단일-쇄 가변 단편 (scFv) (SEQ ID NO:208 및 209는 이러한 EPCAM-결합 scFv 폴리펩티드의 예시적인 서열임) (예를 들어, SEQ ID NO:210 및 SEQ ID NO:211); 및 중쇄 가변 도메인 (SEQ ID NO:85) 및 CH1 도메인을 포함하는 중쇄 부분, 및 경쇄 가변 도메인 (SEQ ID NO:86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 경쇄 부분을 포함하는 NKG2D-결합

Fab 단편 ("A49")을 포함하며, 중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인에 연결되고, CH1 도메인은 Fc 도메인에 연결된다. EpCAM-표적화 Fab에 연결된 Fc 도메인은 K360E 및 K409W 치환을 포함하는 Fab와 이중이량체를 형성하기 위해 Q347R, D399V, 및 F405T 치환을 포함한다 (예를 들어, 하기 기재된 SEQ ID NO:212 참고).

[0169] 본 개시내용의 EPCAM-결합 scFv는 (G4S)<sub>4</sub> 링커에 의해 경쇄 가변 도메인에 연결된 중쇄 가변 도메인 (V<sub>L</sub>(G4S)<sub>4</sub>V<sub>H</sub> 또는 LH로 나타내어지고, V<sub>L</sub>은 V<sub>H</sub>에 대해 N-말단이며, V<sub>H</sub>(G4S)<sub>4</sub>V<sub>L</sub> 또는 HL로 나타내어지고, V<sub>H</sub>는 V<sub>L</sub>에 대해 N-말단임)을 포함할 수 있다. SEQ ID NO:208 및 209는 이러한 EPCAM-결합 scFv 폴리펩티드의 예시적인 서열이다. scFv (SEQ ID NO:208 또는 209) 내에서 구성된 V<sub>L</sub> 및 V<sub>H</sub>는 100V<sub>L</sub> - 44V<sub>H</sub> S-S 브릿지 (각각 G100C 및 G44C 치환 으로부터 생성됨)를 함유한다 (시스테인 잔기는 하기 서열에서 볼드체-이탤릭체-밑줄쳐 있음). (G4S)<sub>4</sub>는 SEQ ID NO:208 및 SEQ ID NO:209에서 볼드체-밑줄친 서열 GGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:206)이다.

[0170] ***EPCAM (MT110LH) scFv***

ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYW  
ASTRESGVPRDFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIK  
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYW  
LGWVKQRPBGHCLEWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFED  
SAVYFCARLRNWDEPMDYWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:208)

[0171]

[0172] ***EPCAM (MT100HL) scFv***

EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPBGHCLEWIGDIFPGSG  
NIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ  
GTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQ  
SLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRDFTGSGSGTDFLTISV  
QAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIK (SEQ ID NO:209)

[0173]

[0174] SEQ ID NO:210 및 SEQ ID NO:211은 EPCAM-결합 scFv의 2가지 서열을 나타내며, 이는 Gly-Ala-Ser을 포함하는 힌지 (볼드체-밑줄침)를 통해 Fc 도메인에 연결될 수 있다. scFv에 연결된 Fc 도메인은 Q347R, D399V, 및 F405T 치환을 포함한다.

[0175] ***EPCAM (MT110LH) scFv-Fc***

ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYW  
ASTRESGVPRDFTGSGSGTDFLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIK  
GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYW  
LGWVKQRPBGHCLEWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFED  
SAVYFCARLRNWDEPMDYWGQGTITVTVSSGASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDE  
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:210)

[0176]

[0177] ***EPCAM (MT110HL) scFv-Fc***

EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPBGHCLEWIGDIFPGSG  
NIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ  
GTTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQ  
SLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRDFTGSGSGTDFLTISV  
QAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIKGASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK  
PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDEL  
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:211)

[0178]

[0179] SEQ ID NO:212는 Fab 단편의 중쇄 부분을 나타내며, 이는 NKG2D-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 (SEQ ID NO:85), 및 Fc 도메인에 연결된 CH1 도메인을 포함한다. SEQ ID NO:212에서 Fc 도메인은 CH3 도메인에서 Y349C 치환을 포함하며, 이는 EpCAM-결합 scFv (예를 들어, SEQ ID NO:210 및 SEQ ID NO:211)에 연결된 Fc 상의 S354C 치환과 디설피드 결합을 형성한다. SEQ ID NO:212에서, Fc 도메인은 K360E 및 K409W 치환 또한 포함한다.

[0180] *A49 - V<sub>H</sub>*

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYI  
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW  
[0181] GQGTLTVSS (SEQ ID NO:85)

[0182] *A49 V<sub>H</sub>-CH1-Fc*

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYI  
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW  
GQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD  
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV  
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  
TISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTE<sup>1</sup>NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  
KTTPPVLDSDGSFFLYS<sup>2</sup>WLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG  
[0183] (SEQ ID NO:212)

[0184] SEQ ID NO:213은 NKG2D-결합 부위의 경쇄 가변 도메인 (SEQ ID NO:86), 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 Fab 단편의 경쇄 부분을 나타낸다.

[0185] *A49 - V<sub>L</sub>*

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG  
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID  
[0186] NO:86)

[0187] *A49 LC V<sub>L</sub> - 불변 도메인*

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG  
VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGGGTKVEIK  
RTVAAPSPSPDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD  
SKDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID  
[0188] NO:213)

[0189] 예시적인 실시양태에서, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인은 Q347R, D399V 및 F405T의 돌연변이를 포함하고, EPCAM scFv에 연결된 Fc 도메인은 이중이량체를 형성하기 위해 매칭 돌연변이 K360E 및 K409W를 포함한다. 예시적인 실시양태에서, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인은 CH3 도메인에서 S354C 치환을 포함하며, 이는 EPCAM-결합 scFv에 연결된 Fc 상의 Y349C 치환과 디설피드 결합을 형성한다.

[0190] Fc 도메인 내에서, CD16 결합은 힌지 영역 및 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1 내에서, CD16과의 상호작용은 주로 CH2 도메인에 있는 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239, 및 탄수화물 잔기 N-아세틸-D-글루코사민에 집중된다 (Sondermann *et al.*, Nature, 406 (6793):267-273 참고). 공지된 도메인을 기준으로 하여, 돌연변이는 예컨대 파지-디스플레이된 라이브러리 또는 효모 표면-디스플레이된 cDNA 라이브러리를 이용함으로써 CD16과의 결합 친화도를 증진시키거나 감소시키기 위해 선택될 수 있거나, 또는 상호작용의 공지된 삼차원 구조를 기준으로 하여 고안될 수 있다.

[0191] 이중이량체성 항체 중쇄의 조립체는 동일한 세포에서 2개의 상이한 항체 중쇄 서열을 발현함으로써 달성될 수 있으며, 이는 각각의 항체 중쇄의 동중이량체의 조립체, 뿐만 아니라 이중이량체의 조립체를 유도할 수 있다. 이중이량체의 바람직한 조립체의 촉진은 US13/494870, US16/028850, US11/533709, US12/875015, US13/289934, US14/773418, US12/811207, US13/866756, US14/647480, 및 US14/830336에서 제시된 바와 같이 각각의 항체 중쇄 불변 영역의 CH3 도메인에서 상이한 돌연변이를 도입시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 인간 IgG1을 기준으로 CH3 도메인에서 이루어질 수 있고, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 내에서 아미노산 치환의 구별되는 쌍의 도입은 이들 2개의 쇄가 서로 선택적으로 이중이량체화하는 것을 가능하게 한다. 하기 기재된 아미노산 치환의 위치는 모두 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따라 넘버링된다.

[0192] 한 시나리오에서, 제1 폴리펩티드에서의 아미노산 치환은 원래의 아미노산을 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 또는 트립토판 (W)으로부터 선택된 더 큰 아미노산으로 교체하고, 제2 폴리펩티드에서의 적어도 1개의 아미노산 치환은 원래의 아미노산(들)을 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T) 또는 발린 (V)으로부터 선택된 더



작은 아미노산(들)으로 교체하고, 이로써 더 큰 아미노산 치환 (윤기부)이 더 작은 아미노산 치환 (공동)의 표면에 들어 맞는다. 예를 들어, 한 폴리펩티드는 T366W 치환을 도입할 수 있고, 다른 것은 T366S, L368A 및 Y407V를 비롯한 3개의 치환을 도입할 수 있다.

[0193] 본 발명의 항체 중쇄 가변 도메인은 임의적으로 항체 불변 영역, 예컨대 CH1 도메인이 있거나 없이 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 IgG 불변 영역과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열에 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 불변 영역의 아미노산 서열은 인간 항체 불변 영역, 예컨대 인간 IgG1 불변 영역, IgG2 불변 영역, IgG3 불변 영역, 또는 IgG4 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 일부 다른 실시양태에서, 상기 불변 영역의 아미노산 서열은 또 다른 포유류, 예컨대 토끼, 개, 고양이, 마우스 또는 말로부터의 항체 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 인간 IgG1 불변 영역에 비해 하나 이상의 돌연변이를 불변 영역에, 예를 들어 Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및/또는 K439에서 도입할 수 있다. 예시적인 치환에는 예를 들어 Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E가 포함된다.

[0194] 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 CH1에 도입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 및/또는 V173에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 C<sub>H</sub>1에 도입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174 및/또는 T164에 있을 수 있다.

[0195] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 4에 나타난 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 4		
	제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
세트 1	S364E/F405A	Y349K/T394F
세트 2	S364H/D401K	Y349T/T411E
세트 3	S364H/T394F	Y349T/F405A
세트 4	S364E/T394F	Y349K/F405A
세트 5	S364E/T411E	Y349K/D401K
세트 6	S364D/T394F	Y349K/F405A
세트 7	S364H/F405A	Y349T/T394F
세트 8	S364K/E357Q	L368D/K370S
세트 9	L368D/K370S	S364K
세트 10	L368E/K370S	S364K
세트 11	K360E/Q362E	D401K
세트 12	L368D/K370S	S364K/E357L
세트 13	K370S	S364K/E357Q
세트 14	F405L	K409R
세트 15	K409R	F405L

[0196]



[0197] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 5에 나타난 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 5		
	제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
세트 1	K409W	D399V/F405T
세트 2	Y349S	E357W
세트 3	K360E	Q347R
세트 4	K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
세트 5	Q347E/K360E/K409W	Q347R/D399V/F405T
세트 6	Y349S/K409W	E357W/D399V/F405T

[0198]

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

표 6		
	제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
세트 1	T366K/L351K	L351D/L368E
세트 2	T366K/L351K	L351D/Y349E
세트 3	T366K/L351K	L351D/Y349D
세트 4	T366K/L351K	L351D/Y349E/L368E
세트 5	T366K/L351K	L351D/Y349D/L368E
세트 6	E356K/D399K	K392D/K409D

[0200]

[0201] 대안적으로, 각각의 폴리펩티드 쇠에서 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 7로부터 선택될 수 있다.

표 7	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
L351Y, D399R, D399K, S400K, S400R, Y407A, Y407I, Y407V	T366V, T366I, T366L, T366M, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, K409F, K409W, T411D 및 T411E

[0202]

[0203] 대안적으로, 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 8에 나타난 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 제1 폴리펩티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 하전된 아미노산으로 교체되고, 제2 폴리펩티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 하전된 아미노산으로 교체된다.

표 8	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
K392, K370, K409, 또는 K439	D399, E356, 또는 E357

[0204]

[0205] 대안적으로, 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 9에 나타난 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 제1 폴리펩

티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 하전된 아미노산으로 교체되고, 제2 폴리펩티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 하전된 아미노산으로 교체된다.

표 9	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
D399, E356, 또는 E357	K409, K439, K370, 또는 K392

[0206]

[0207] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 10에 나타난 하기 세트로부터 선택될 수 있다.

표 10	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V	T350V, T366L, K392L, 및 T394W

[0208]

[0209] 대안적으로 또는 추가적으로, 이종다량체 단백질의 구조적 안정성은 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇠에 S354C 및 반대쪽 폴리펩티드 쇠에 Y349C를 도입함으로써 증가될 수 있으며, 이는 2개의 폴리펩티드의 계면 내에서 인공적인 디설피드 브릿지를 형성한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0211] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0212] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0213] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0214] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0215] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0216] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Q347, Y349, K360 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

- [0217] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, K360, Q347 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0222] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366S, T368A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366S, T368A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0230] 상기 기재된 다중-특이적 단백질은 관련 기술분야의 기술자에게 널리 공지된 재조합 DNA 기술을 이용하여 제조

될 수 있다. 예를 들어, 제1 이뮤노글로불린 중쇄를 코딩하는 제1 핵산 서열을 제1 발현 벡터에 클로닝할 수 있고; 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 코딩하는 제2 핵산 서열을 제2 발현 벡터에 클로닝할 수 있고; 이뮤노글로불린 경쇄를 코딩하는 제3 핵산 서열을 제3 발현 벡터에 클로닝할 수 있고; 제1, 제2 및 제3 발현 벡터를 함께 숙주 세포에 안정하게 형질감염시켜, 다량체성 단백질을 생성할 수 있다.

[0231] 다중-특이적 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 제1, 제2 및 제3 발현 벡터의 상이한 비를 연구하여 숙주 세포로의 형질감염을 위한 최적의 비를 결정할 수 있다. 형질감염 이후, 세포 은행을 생성하기 위해 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 제한된 희석, ELISA, FACS, 현미경 검사 또는 클론픽스(Clonepix)를 이용하여 단일 클론을 분리할 수 있다.

[0232] 클론을 생물 반응기 규모 증가에 적합한 조건하에 배양하고, 다중-특이적 단백질의 발현을 유지시킬 수 있다. 다중특이적 단백질을 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 원심분리, 심층 여과, 세포 용해, 균질화, 냉동-해동, 친화도 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피, 및 혼합-방식 크로마토그래피를 이용하여 분리하고 정제할 수 있다.

## [0233] II. 다중-특이적 단백질의 특징

[0234] 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 NKG2D-결합 부위, CD16-결합 부위, 및 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 NKG2D 및/또는 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 NK 세포, 및 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포에 동시에 결합한다. 다중-특이적 단백질과 NK 세포의 결합은 종양 세포의 파괴에 대한 NK 세포의 활성을 증진시킬 수 있다.

[0235] 표 11

항원의 유형	생물학적 명칭
상피에서 $\text{Ca}^{2+}$ -비의존성 동형 세포-세포 부착을 매개하는 막횡단 당단백질	상피 세포 부착 분자 (EpCAM)
뮤신 패밀리에 당단백질	암 항원 125 (CA125)
$\text{Na}^+$ 공동수송을 통해 포스페이트를 세포에 수송하는 것에 관여하는 포스페이트 수송 단백질	나트륨/포스페이트 공동수송체 2B (NaPi2b)
$\text{Ca}^{2+}$ -비의존성 세포 부착에 관여하는 세포 부착 분자	넥틴 세포 부착 분자 4 (넥틴4)
강글리오시드	푸코실-GM1 (모노시아로테트라헥소실강글리오시드)
ADAM (디스인테그린 및 메탈로프로테이나제) 단백질	디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 8 (ADAM8)
ADAM (디스인테그린 및 메탈로프로테이나제) 단백질	디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 9 (ADAM9)
콜린 수송체-유사 단백질 (CTL1-5)로 공지된 용질 담체 단백질	용질 담체 패밀리에 44 구성원 4 (SLC44A4)
탄수화물 항원 시알릴 루이스 a	시알릴화 루이스 a 항원 (CA19-9)

[0236]

[0237] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 모노클로날 항체 (즉, (표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된) 다중-특이적 단백질에 포함된 것과 동일한 종양-연관 항원-결합 부위를 함유하는 모노클로날 항체)와 유사한 친화도로 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 모노클로날 항체에 비해 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포를 사멸시키는데 더욱 효과적이다.

[0238] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 부위 및 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 대한 결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 종양-연관 항원을 발현하는 세포와 공동 배양할

때 일차 인간 NK 세포를 활성화시킨다. NK 세포 활성화는 CD107a 탈과립화 및 IFN- $\gamma$  시토카인 생산에서의 증가에 의해 나타난다. 추가로, 상응하는 모노클로날 항체와 비교하여, 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원의 경우 다중-특이적 단백질은 종양-연관 항원을 발현하는 세포의 존재하에 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 나타낼 수 있다.

[0239] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 부위 및 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 대한 결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 종양-연관 항원을 발현하는 세포와 공동 배양할 때 휴지된 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 활성을 증진시킨다.

[0240] 특정 실시양태에서, 표 11에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 상응하는 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포를 표적화하는데 있어서 이점을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 종양 성장을 감소시키고 암 세포를 사멸시키는데 더욱 효과적일 수 있다.

[0241] 특정 실시양태에서, EpCAM-표적화 F4-TriNKET (예를 들어, NKG2D-결합-F4-TriNKET-EpCAM)는 EpCAM을 표적화하는 모 mAb에 비해 더욱 효과적으로 표적 세포를 사멸시켰다. 특정 실시양태에서, F4-TriNKET는 또한 F3'-TriNKET (예를 들어, NKG2D-결합-F3'-TriNKET-EpCAM)에 비해 더욱 강력하게 표적 세포를 사멸시켰으며, 이는 F4-TriNKET와 표적 세포의 더욱 강력한 결합의 반영일 수 있다.

### [0242] III. 치료적 적용

[0243] 본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 제약 조성물을 이용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암의 치료가 필요한 환자에게 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질의 치료 유효량을 투여함으로써 EPCAM을 발현하는 다양한 암을 치료하기 위해 이용될 수 있다.

[0244] 치료 방법은 치료하고자 하는 암에 따라 특징화될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 홍선종, 선양 낭성 암종, 위장암, 신암, 유방암, 교모세포종, 폐암, 난소암, 뇌암, 전립선암, 췌장암, 또는 흑색종이다.

[0245] 특정의 다른 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 특정의 다른 실시양태에서, 암은 결장암, 방광암, 자궁경부암, 자궁내막암, 식도암, 백혈병, 간암, 직장암, 위암, 고환암, 또는 자궁암이다. 여전히 다른 실시양태에서, 암은 혈관화 종양, 편평 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 흑색종, 신경교종, 신경모세포종, 육종 (예를 들어, 혈관육종 또는 연골육종), 후두암, 이하선암, 담도암, 갑상선암, 말단 흑자 흑색종, 광선 각화증, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 아데노이드 낭성 암종, 선종, 선육종, 선편평상피 암종, 항문관암, 항문암, 항문직장암, 성상세포 종양, 바르톨린선 암종, 기저 세포 암종, 담관암, 골암, 골수암, 기관지암, 기관지선 암종, 유암종, 담관 암종, 연골육종, 맥락막층 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 투명 세포 암종, 결합 조직암, 낭선종, 소화계암, 십이지장암, 내분비계암, 내배엽종 종양, 자궁내막 과다형성, 자궁내막 간질성 육종, 자궁내막모양 선암종, 자궁내막 세포 암, 상피세포 암, 상피 세포 암, 유잉 육종, 안구 및 안와 암, 여성 색식기암, 국소 결절성 과다형성, 담낭암, 위 전정부 암, 위 기저부 암, 가스트린종, 교모세포종, 글루카곤종, 심장암, 혈관모세포종, 혈관내피종, 혈관종, 간선종, 간선종증, 간담관암, 간세포 암종, 호지킨병, 회장암, 인슐린종, 상피내 신형성, 상피내 편평 세포 신형성, 간내 담관암, 침윤성 편평 세포 암종, 공장암, 관절암, 카포시 육종, 골반암, 거대 세포 암종, 큰창자암, 평활근육종, 악성 검정사마귀 흑색종, 림프종, 남성 생식기 암, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 수모세포종, 수질상피종, 뇌막암, 중피암, 전이성 암종, 구강암, 점막표피암 암종, 다발성 골수종, 근육암, 비강암, 신경계암, 신경상피 선암종 결절성 흑색종, 비-상피성 피부암, 비-호지킨 림프종, 귀리 세포 암종, 췌장교세포 암, 구강암, 골육종, 유두상 장액성 선암종, 음경암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 가육종, 폐 모세포종, 직장암, 신세포 암종, 호흡계암, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액성 암종, 부비동암, 피부암, 소세포 암종, 소장암, 평활근육암, 연조직암, 소마토스타틴-분비 종양, 척추암, 편평 세포 암종, 횡문근육암, 중피세포하 암, 표재 확산 흑색종, T 세포 백혈병, 설암, 미분화 암종, 수노관암, 요도암, 비뇨기 방광암, 비뇨계암, 자궁경부암, 자궁체부암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀모양 암종, VIP종, 외음부암, 잘 분화된 암종, 또는 윌름스 종양이다.

[0246] 특정의 다른 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종, 예컨대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 B-세포 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 소형 림프구성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 림프절외 변연부 B-세포 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프구성질세포성 림프종, 모



발상 세포 백혈병, 또는 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종이다. 특정의 다른 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 T-세포 림프종, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종, 말초 T-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 혈관면역모구성 T-세포 림프종, 림프절외 천연 킬러/T-세포 림프종, 장질환 유형 T-세포 림프종, 피부 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 거대 세포 림프종, 또는 말초 T-세포 림프종이다.

[0247] 치료하고자 하는 암은 암 세포의 표면 상에서 발현되는 특정한 항원의 존재에 따라 특징화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암 세포는 EpCAM 외에도 CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, TROP2, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4 및 PD1 중 하나 이상을 발현할 수 있다.

[0248] 일부 다른 실시양태에서, 제2 결합 부위가 EpCAM에 결합할 때, 치료하고자 하는 암은 두경부암, 난소암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 위암, 간암, 식도암, 및 폐암으로부터 선택된다. 일부 다른 실시양태에서, 제2 결합 부위가 암 항원 125 (CA125), 나트륨/포스페이트 공동수송체 2B (NaPi2b), 넥틴 세포 부착 분자 4 (넥틴4), 푸코실-GM1 (모노시아로테트라헥소실강글리오시드), 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 8 (ADAM8), 디스인테그린 및 메탈로프로테이나제 도메인-함유 단백질 9 (ADAM9), 용질 담체 패밀리카 44 구성원 4 (SLC44A4), 및 시알릴화 루이스 a 항원 (CA19-9)으로부터 선택된 항원에 결합할 때, 치료하고자 하는 암은 난소암, 자궁내막암, 췌장암, 폐암, 갑상선암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 소세포 폐암, 신경모세포종, 간암, 신암, 흑색종, 자궁경부암, 전립선암, 골육종, 뇌암, 위암, 담관 암종으로부터 선택된다.

#### [0249] IV. 조합 요법

[0250] 본 발명의 또 다른 측면은 조합 요법을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 암을 치료하기 위해 추가의 치료제와 조합하여 사용할 수 있다.

[0251] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 예시적인 치료제에는 예를 들어 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 겐시타빈, 빈크리스틴, 에토포시드, 클라드리빈, 미토브로니톨, 메토크세이트, 독소루비신, 카르보쿠온, 펜토스타틴, 니트라클린, 지노스타틴, 세트로렐릭스, 레트로졸, 알티트렉세드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부족산, 네다플라틴, 시타라빈, 비칼루타미드, 비노렐빈, 베스나리논, 아미노글루테티미드, 암사크린, 프로글루미드, 엘리프티늄 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트레티네이트, 이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로게닐, 부토신, 카르모푸르, 라족산, 시조필란, 카르보플라틴, 미토라톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니포시드, 임프로술판, 에노시타빈, 리수리드, 옥시메틸론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스타놀, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마 (IFN- $\gamma$ ), 콜로니 자극 인자-1, 콜로니 자극 인자-2, 데니류킨 디프티톡스, 인터류킨-2, 루테인화 호르몬 방출 인자, 및 그의 동족 수용체에 대한 차별적인 결합, 및 증가된 또는 감소된 혈청 반감기를 나타낼 수 있는 상기 언급된 작용제의 변형체가 포함된다.

[0252] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 추가의 작용제 부류는 면역 체크포인트 억제제이다. 예시적인 면역 체크포인트 억제제에는 (i) 세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA4), (ii) 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4, 및 (vii) TIM3 중 하나 이상을 억제하는 작용제가 포함된다. CTLA4 억제제 이필리무맙은 흑색종의 치료를 위해 미국 식품의약국에 의해 승인되었다.

[0253] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 여전히 다른 작용제는 비-체크포인트 표적 (예를 들어, 헤르셉틴) 및 비-세포독성제 (예를 들어, 티로신-кина제 억제제)를 표적화하는 모노클로날 항체 작용제이다.

[0254] 항암제의 여전히 다른 카테고리에는 예를 들어 (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절단 복구 억제제, Bcr-Ab1 티로신 키나제 억제제, 브루톤 티로신 키나제 억제제, CDC7 억제제, CHK1 억제제, 시클린-의존성 키나제 억제제, DNA-PK 억제제, DNA-PK 및 mTOR 둘 다의 억제제, DNMT1 억제제, DNMT1 억제제 + 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 억제제, 헥시호그 신호전달 경로 억제제, IDO 억제제, JAK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제, MELK 억제제, MTH1 억제제, PARP 억제제, 포스포이노시티드 3-кина제 억제제, PARP1 및 DHODH 둘 다의 억제제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라제-II 억제제, 티로신 키나제 억제제, VEGFR 억제제, 및 WEE1 억제제로부터 선택된 억제제; (ii) OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25 또는 ICOS의 효능제; 및 (iii) IL-12, IL-15, GM-CSF 및 G-CSF로부터 선택된 시토킨이 포함된다.

[0255] 본 발명의 단백질은 또한 원발성 병변의 수술적 제거에 대해 부가적으로 사용될 수 있다.

[0256] 다중-특이적 결합 단백질 및 추가의 치료제의 양 및 상대적인 투여 시기는 원하는 조합된 치료 효과를 달성하기



위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 이러한 투여가 필요한 환자에게 조합 요법을 투여할 때, 조합물 중의 치료제, 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 또는 조성물들은 임의의 순서로, 예를 들어 순차적으로, 공동으로, 함께, 동시에 등으로 투여될 수 있다. 추가로, 예를 들어, 추가의 치료제(들)가 그의 예방적 또는 치료적 효과를 발휘하는 동안에 다중-특이적 결합 단백질을 투여할 수 있거나, 또는 그 반대로 할 수 있다.

## V. 제약 조성물

본 개시내용은 또한 본원에 기재된 단백질의 치료 유효량을 함유하는 제약 조성물을 특징으로 한다. 상기 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용하기 위해 제형화될 수 있다. 1종 이상의 생리학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 또한 적절한 제형을 위해 조성물에 포함될 수 있다. 본 개시내용에서 사용하기에 적합한 제형은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985]에서 확인한다. 약물 전달을 위한 방법의 간단한 검토를 위해서는, 예를 들어 문헌 [Langer (Science 249:1527-1533, 1990)]을 참고한다.

제약 조성물은 항원 (표 11에 열거됨) 부위를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질의 치료 유효량을 함유할 수 있다.

본 개시내용의 정맥내 약물 전달 제형은 백, 펜 또는 시린지에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 백은 튜브 및/또는 니들을 포함하는 채널에 연결될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 동결건조된 제형 또는 액체 제형일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 냉동-건조되고 (동결건조되고), 약 12-60개 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 냉동-건조될 수 있고, 45 mg의 냉동-건조된 제형이 하나의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 40 mg - 약 100 mg의 냉동-건조된 제형이 하나의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 12, 27 또는 45개 바이알로부터의 냉동 건조된 제형을 조합하여 정맥내 약물 제형에서 단백질의 치료적 용량을 수득한다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있고, 약 250 mg/바이알 내지 약 1000 mg/바이알로 보관될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있고, 약 600 mg/바이알로 보관될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있고, 약 250 mg/바이알로 보관될 수 있다.

상기 단백질은 제형을 형성하는 완충된 용액 중에 단백질의 치료 유효량을 포함하는 액체 수성 제약 제형으로 존재할 수 있다.

이들 조성물은 통상적인 멸균화 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수성 용액을 그대로 사용하기 위해 포장하거나 또는 동결건조시킬 수 있고, 동결건조된 제제는 투여하기 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 및 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5일 것이다. 고체 형태로 생성된 조성물은 다중 단일 용량 단위로 포장될 수 있고, 이들 각각은 상기 언급된 작용제 또는 작용제들을 고정된 양으로 함유한다. 고체 형태의 조성물은 또한 용통성 있는 양을 위해 컨테이너에 포장될 수 있다.

특정 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 단백질을 만니톨, 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소나트륨 이수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 물, 및 수산화나트륨과 조합하여 포함하는, 연장된 반감기를 갖는 제형을 제공한다.

특정 실시양태에서, pH-완충된 용액 중에 본 개시내용의 단백질을 포함하는 수성 제형이 제조된다. 본 발명의 완충제는 약 4 내지 약 8, 예를 들어 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 4.8 내지 약 5.5 범위의 pH를 가질 수 있거나, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH를 가질 수 있다. 상기 인용된 pH에 대해 중간 범위 또한 본 개시내용의 일부로서 의도된다. 예를 들어, 상한 및/또는 하한으로서 상기 인용된 임의의 값의 조합을 이용하는 값의 범위가 포함되는 것으로 의도된다. 이 범위 내에서 pH를 조절하는 완충제의 예에는 아세테이트 (예를 들어, 아세트산나트륨), 숙시네이트 (예컨대, 숙신산나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트 및 다른 유기 산 완충제가 포함된다.

특정 실시양태에서, 제형은 약 4 내지 약 8 범위의 pH를 유지하기 위해 시트레이트 및 포스페이트를 함유하는 완충제 시스템을 포함한다. 특정 실시양태에서, pH 범위는 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 pH 4.8 내지 약 5.5, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제 시스템은 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 이수화물, 및/또는 인산이수소나트륨 이수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제 시스템은 약 1.3 mg/mL의 시트르산 (예를 들어, 1.305 mg/mL), 약 0.3 mg/mL의 시트르산나트륨 (예를 들어, 0.305 mg/mL), 약 1.5 mg/mL의 인산이나트륨 이수화물 (예를 들어 1.53 mg/mL), 약 0.9 mg/mL의 인산이수소나트륨 이수화물 (예를 들어, 0.86), 및 약 6.2 mg/mL의 염화나트륨 (예를 들어, 6.165 mg/mL)을 포함한다.

특정 실시양태에서, 완충제 시스템은 1-1.5 mg/mL의 시트르산, 0.25 내지 0.5 mg/mL의 시트르산나트륨, 1.25 내지 1.75 mg/mL의 인산이나트륨 이수화물, 0.7 내지 1.1 mg/mL의 인산이수소나트륨 이수화물, 및 6.0 내지 6.4 mg/mL의 염화나트륨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제형의 pH를 수산화나트륨으로 조정한다.

[0266] 등장화제로서 작용하고, 항체를 안정화시킬 수 있는 폴리올을 또한 제형에 포함될 수 있다. 폴리올은 제형의 원하는 등장성과 관련하여 변할 수 있는 양으로 제형에 첨가된다. 특정 실시양태에서, 수성 제형은 등장성일 수 있다. 첨가되는 폴리올의 양 또한 폴리올의 분자량과 관련하여 변경될 수 있다. 예를 들어, 디사카라이드 (예컨대, 트레할로스)에 비해 보다 적은 양의 모노사카라이드 (예를 들어, 만니톨)를 첨가할 수 있다. 특정 실시양태에서, 등장화제로서 제형에서 사용될 수 있는 폴리올은 만니톨이다. 특정 실시양태에서, 만니톨 농도는 약 5 내지 약 20 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 7.5 내지 15 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 10-14 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 12 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리올 소르비톨이 제형에 포함될 수 있다.

[0267] 세제 또는 계면활성제 또한 제형에 포함될 수 있다. 예시적인 세제에는 비이온성 세제, 예컨대 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)가 포함된다. 첨가되는 세제의 양은 제형화된 항체의 응집을 감소시키고/거나 제형에서 입자의 형성을 최소화시키고/거나 흡착을 감소시키도록 하는 양이다. 특정 실시양태에서, 제형은 폴리소르베이트인 계면활성제를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 세제 폴리소르베이트 80 또는 트윈 80을 함유할 수 있다. 트윈 80은 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄모노올레이트를 기재하기 위해 사용되는 용어이다 (Fiedler, Lexikon der Hifsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th ed., 1996 참고). 특정 실시양태에서, 제형은 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 폴리소르베이트 80, 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 0.1% 폴리소르베이트 80이 제형에 첨가될 수 있다.

[0268] 실시양태에서, 본 개시내용의 단백질 생성물은 액체 제형으로 제형화된다. 액체 제형은 고무 스톱퍼로 밀폐되고 알루미늄 크립트 밀봉 마개로 밀봉된 USP / Ph Eur 유형 I 50R 바이알에서 10 mg/mL 농도로 제공될 수 있다. 스톱퍼는 USP 및 Ph Eur에 따라 엘라스토머로 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이알은 60 mL의 추출가능한 부피가 가능하도록 61.2 mL의 단백질 생성물 용액으로 충전될 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 0.9% 식염수 용액으로 희석될 수 있다.

[0269] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 액체 제형은 안정화 수준에서 당과 조합된 10 mg/mL 농도의 용액으로서 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 수성 담체 중에서 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 정맥내 투여에 바람직하지 않거나 적합하지 않은 점도를 생성할 수 있는 것보다는 적은 양으로 첨가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 당은 디사카라이드, 예를 들어 수크로스일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 또한 완충화제, 계면활성제 및 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0270] 특정 실시양태에서, 액체 제형의 pH는 제약상 허용가능한 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용가능한 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

[0271] 응집 외에도, 탈아미드화는 발효, 수확/세포 정화, 정제, 약물 물질/약물 생성물 보관 및 샘플 분석 동안에 일어날 수 있는 펩티드 및 단백질의 흔한 생성물 변형이다. 탈아미드화는 단백질로부터 NH<sub>3</sub>의 소실에 의해 가수분해가 일어날 수 있는 숙신이미드 중간체를 형성하는 것이다. 숙신이미드 중간체는 모 펩티드의 17 달톤 질량 감소를 일으킨다. 후속적인 가수분해는 18 달톤 질량 증가를 일으킨다. 숙신이미드 중간체의 단리는 수성 조건하에서의 불안정성으로 인해 어렵다. 따라서, 탈아미드화는 전형적으로 1 달톤 질량 증가로서 검출가능하다. 아스파라긴의 탈아미드화는 아스파르트산 또는 이소아스파르트산을 생성한다. 탈아미드화 속도에 영향을 미치는 파라미터에는 pH, 온도, 용매 유전 상수, 이온 강도, 일차 서열, 국지적 폴리펩티드 형태 및 삼차 구조가 포함된다. 펩티드 쇄에서 Asn에 인접한 아미노산 잔기는 탈아미드화 속도에 영향을 미친다. 단백질 서열에서 Asn 이후의 Gly 및 Ser은 탈아미드화에 대한 더욱 높은 민감성을 일으킨다.

[0272] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 액체 제형은 단백질 생성물의 탈아미노화를 방지하기 위한 pH 및 습도의 조건하에 보존될 수 있다.

[0273] 본원에서 관심 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (인간에게 투여하기에 안전하고 무독성임) 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체에는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWHI), pH 완충된 용액 (예를 들어, 포스페이트-완충된 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액이 포함된다.

- [0274] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제형에 임의적으로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어 다중-사용 (다중-용량) 제형의 생산을 용이하게 할 수 있다.
- [0275] 정맥내 (IV) 제형은 특정한 예에서, 예컨대 환자가 이식 후에 IV 경로를 통해 모든 약물을 제공받으면서 입원해 있을 때 바람직한 투여 경로일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형을 투여하기 전에 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석한다. 특정 실시양태에서, 주사를 위해 희석된 약물 생성물은 등장성이고, 정맥내 주입에 의한 투여에 적합하다.
- [0276] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충제 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약상 허용가능하고, "염기 형성" 금속 또는 아민과 함께 다양한 공지된 산 (무기 및 유기)으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제는 글리시네이트, 카르보네이트, 시트레이트 완충제일 수 있으며, 이러한 경우에, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온으로 작용할 수 있다.
- [0277] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제형에 임의적으로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어 다중-사용 (다중-용량) 제형의 생산을 용이하게 할 수 있다.
- [0278] 본원에서 관심 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (인간에게 투여하기에 안전하고 무독성임) 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체에는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWHI), pH 완충된 용액 (예를 들어, 포스페이트-완충된 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액이 포함된다.
- [0279] 본 개시내용의 단백질은 단백질 및 동결건조보호제를 포함하는 동결건조된 제형으로 존재할 수 있다. 동결건조보호제는 당, 예를 들어 디사카라이드일 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조보호제는 수크로스 또는 말토스일 수 있다. 동결건조된 제형은 또한 완충화제, 계면활성제, 벌크화제 및/또는 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0280] 동결건조된 약물 생성물의 안정화에 유용한 수크로스 또는 말토스의 양은 적어도 1:2의 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량 비일 수 있다. 특정 실시양태에서, 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량 비는 1:2 내지 1:5일 수 있다.
- [0281] 특정 실시양태에서, 동결건조 이전에 제형의 pH는 제약상 허용가능한 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용가능한 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용가능한 염기는 수산화나트륨일 수 있다.
- [0282] 동결건조 이전에, 본 개시내용의 단백질을 함유하는 용액의 pH는 6 내지 8로 조정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 약물 생성물을 위한 pH 범위는 7 내지 8일 수 있다.
- [0283] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충제 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약상 허용가능하고, "염기 형성" 금속 또는 아민과 함께 다양한 공지된 산 (무기 및 유기)으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제는 글리시네이트, 카르보네이트, 시트레이트 완충제일 수 있고, 이러한 경우에, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온으로 작용할 수 있다.
- [0284] 특정 실시양태에서, "벌크화제"가 첨가될 수 있다. "벌크화제"는 동결건조된 혼합물에 질량을 추가하고, 동결건조된 케이크의 물리적 구조에 기여하는 (예를 들어, 개방 공극 구조체를 유지하는 본질적으로 균일한 동결건조된 케이크의 생산을 용이하게 함) 화합물이다. 예시적인 벌크화제에는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨이 포함된다. 본 발명의 동결건조된 제형은 이러한 벌크화제를 함유할 수 있다.
- [0285] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제형에 임의적으로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어 다중-사용 (다중-용량) 제형의 생산을 용이하게 할 수 있다.
- [0286] 특정 실시양태에서, 동결건조된 약물 생성물은 수성 담체에 의해 구성될 수 있다. 본원에서 관심 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (예를 들어, 인간에게 투여하기에 안전하고 무독성임) 동결건조 이후에 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 희석제에는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWHI), pH 완충된 용액 (예를 들어, 포스페이트-완충된 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액이 포함된다.
- [0287] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 동결건조된 약물 생성물은 주사용 멸균수, USP (SWFI) 또는 0.9% 염화나트륨 주사, USP에 의해 재구성된다. 재구성하는 동안에, 동결건조된 분말은 용액으로 해리된다.

- [0288] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 동결건조된 단백질 생성물은 약 4.5 mL 주사용수로 재구성되고 0.9% 식염수 용액 (염화나트륨 용액)에 의해 희석된다.
- [0289] 본 발명의 제약 조성물에서 활성 성분의 실제 투여 수준은 환자에게 독성이 없이 특정한 환자, 조성 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.
- [0290] 특정한 용량은 각각의 환자에 대해 균일한 용량, 예를 들어 50-5000 mg의 단백질일 수 있다. 대안적으로, 환자의 용량은 대략적인 환자의 체중 또는 표면적에 맞추어질 수 있다. 적절한 용량을 결정하기 위한 다른 인자에는 치료하거나 예방할 질환 또는 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 의학적 상태가 포함될 수 있다. 치료를 위한 적절한 용량을 결정하기 위해 필요한 계산의 추가의 개량은 특히 본원에 개시된 용량 정보 및 검정에 비추어 관련 기술분야의 기술자에 의해 일상적으로 이루어진다. 용량은 적절한 용량-반응 데이터와 함께 사용되는 용량을 결정하기 위해 공지된 검정을 이용하여 결정될 수 있다. 개별 환자의 용량은 질환의 진행을 모니터링하면서 조정될 수 있다. 용량이 효과적인 농도에 도달하거나 그를 유지하기 위해 조정될 필요가 있는지를 보기 위해 환자에서 표적화가능한 구축물 또는 복합체의 혈액 수준을 측정할 수 있다. 약물유전체학을 이용하여 표적화가능한 구축물 및/또는 복합체, 및 그의 용량이 주어진 개체에 대해 가장 효과적일 가능성이 있는지를 결정할 수 있다 (Schmitz *et al.*, *Clinica Chimica Acta* 308: 43-53, 2001; Steimer *et al.*, *Clinica Chimica Acta* 308: 33-41, 2001).
- [0291] 일반적으로, 체중을 기준으로 하는 용량은 약 0.01 µg 내지 약 100 mg/kg 체중, 예컨대 약 0.01 µg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 100 µg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 50 µg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 10 µg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 1 µg/kg 체중, 약 0.01 µg 내지 약 0.1 µg/kg 체중, 약 0.1 µg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.1 µg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.1 µg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.1 µg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.1 µg 내지 약 100 µg/kg 체중, 약 0.1 µg 내지 약 10 µg/kg 체중, 약 0.1 µg 내지 약 1 µg/kg 체중, 약 1 µg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 µg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 1 µg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 1 µg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 1 µg 내지 약 100 µg/kg 체중, 약 1 µg 내지 약 50 µg/kg 체중, 약 1 µg 내지 약 10 µg/kg 체중, 약 10 µg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 10 µg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 10 µg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 10 µg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 10 µg 내지 약 100 µg/kg 체중, 약 10 µg 내지 약 50 µg/kg 체중, 약 50 µg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 50 µg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 50 µg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 50 µg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 50 µg 내지 약 100 µg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 100 µg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 50 µg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 10 µg/kg 체중, 약 100 µg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 10 mg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 10 mg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 50 mg 내지 약 100 mg/kg 체중이다.
- [0292] 용량은 매일, 매주, 매월 또는 매년마다 1회 이상, 또는 심지어 2 내지 20 년마다 1회로 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 체액 또는 조직에서 표적화가능한 구축물 또는 복합체의 측정된 체류 시간 및 농도를 기준으로 하여 투여를 위한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 본 발명의 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 흉막내, 척추강내, 강내로, 카테터를 통한 관주에 의해, 또는 직접적인 병변내 주사에 의한 것일 수 있다. 이는 매일 1회 이상, 매주 1회 이상, 매월 1회 이상, 및 매년 1회 이상 투여될 수 있다.
- [0293] 상기 기재는 본 발명의 여러 측면 및 실시양태를 기재한다. 본 특허 출원은 상기 측면 및 실시양태의 모든 조합 및 치환을 고려한다.
- [0294] **실시예**
- [0295] 본 발명은 이제 일반적으로 기재되고, 하기 실시예를 참고하여 더욱 용이하게 이해될 것이며, 하기 실시예는 본 발명의 특정 측면 및 실시양태를 기재하기 위한 목적으로만 포함되며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0296] **실시예 1 - NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 결합한다**
- [0297] NKG2D-결합 도메인은 정제된 재조합 NKG2D에 결합한다
- [0298] 인간, 마우스 또는 시노몰구스 NKG2D 엑토도메인의 핵산 서열을 인간 IgG1 Fc 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 융합하고, 발현하고자 하는 포유류 세포에 도입하였다. 정제 후에, NKG2D-Fc 융합 단백질을 마이크로플레이트



의 웰에 흡착시켰다. 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 방지한 후에, NKG2D-결합 도메인을 적정하고, NKG2D-Fc 융합 단백질로 미리 흡착된 웰에 첨가하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다제에 접합되어 있고, Fc 교차-반응성을 피하기 위해 인간 카파 경쇄를 특이적으로 인식하는 이차 항체를 이용하여 일차 항체 결합을 검출하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다제에 대한 기질인 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB)을 결합 신호를 가시화하기 위해 웰에 첨가하였고, 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. NKG2D-결합 도메인 클론, 이소타입 대조군 또는 양성 대조군 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인, 또는 이바이오 사이언스(eBioscience)에서 입수가 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함)을 각각의 웰에 첨가하였다.

[0299] 이소타입 대조군은 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 대해 최소의 결합을 나타낸 반면에, 양성 대조군은 재조합 항원에 가장 강력하게 결합하였다. 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은 인간, 마우스 및 시노물구스 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 걸쳐 결합을 입증하였지만, 클론마다 친화도가 달랐다. 일반적으로, 각각의 항-NKG2D 클론은 유사한 친화도로 인간 (도 3) 및 시노물구스 (도 4) 재조합 NKG2D-Fc에 결합하였지만, 마우스 (도 5) 재조합 NKG2D-Fc에 대해서는 더 낮은 친화도를 가졌다.

[0300] NKG2D-결합 도메인은 NKG2D를 발현하는 세포에 결합한다

[0301] EL4 마우스 림프종 세포주는 인간 또는 마우스 NKG2D-CD3 제타 신호전달 도메인 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작되었다. NKG2D-결합 클론, 이소타입 대조군 또는 양성 대조군을 100 nM 농도로 사용하여, EL4 세포 상에서 발현된 세포의 NKG2D를 염색하였다. 항체 결합을 형광단-접합된 항-인간 IgG 이차 항체를 이용하여 검출하였다. 세포를 유동 세포분석법에 의해 분석하였고, 백그라운드 대비 배수 (FOB)를 모 EL4 세포와 비교하여 NKG2D 발현 세포의 평균 형광 강도 (MFI)를 이용하여 계산하였다.

[0302] 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은 인간 및 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 결합하였다. 양성 대조군 항체 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인, 또는 이바이오사이언스에서 입수가 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함)는 최상의 FOB 결합 신호를 제공하였다. 각각의 클론에 대한 NKG2D-결합 친화도는 인간 NKG2D (도 6) 및 마우스 (도 7) NKG2D를 발현하는 세포에서 유사하였다.

[0303] 실시예 2 - NKG2D-결합 도메인은 천연 리간드가 NKG2D에 결합하는 것을 차단한다

[0304] ULBP-6과의 경쟁

[0305] 재조합 인간 NKG2D-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, 비-특이적 결합을 감소시키기 위해 상기 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하였다. 포화 농도의 ULBP-6-His-비오틴을 웰에 첨가한 다음, NKG2D-결합 도메인 클론을 첨가하였다. 2-시간 인큐베이션 이후, 웰을 세척하고, NKG2D-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 ULBP-6-His-비오틴을 서양고추냉이 퍼옥시다제에 접합된 스트렙타비딘 및 TMB 기질에 의해 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 백그라운드를 차감한 후에, NKG2D-결합 도메인과 NKG2D-Fc 단백질의 특이적 결합을 웰에서 NKG2D-Fc 단백질과의 결합이 차단된 ULBP-6-His-비오틴의 백분율로부터 계산하였다. 양성 대조군 항체 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 ULBP-6이 NKG2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소타입 대조군은 ULBP-6과 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 8). ULBP-6 서열은 SEQ ID NO:108로 나타내어진다.

MAAAIPALLLCLPLLFLLFGWSRARRDDPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQ  
GQVDEKTFLLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTMAWKAQNPVLREVVDILTEQ  
LLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSIDGQTFLLFDSEKRM  
WTTVHPGARKMKKEKWENDKDVAMSFHYISMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEP  
SAGAPLAMSSGTTQLRATATTLILCCLLILPCFILPGI (SEQ ID NO:108)

[0306]

[0307] MICA와의 경쟁

[0308] 재조합 인간 MICA-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, 비-특이적 결합을 감소시키기 위해 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하였다. NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음, NKG2D-결합 도메인을 첨가하였다. 인큐베이션 및 세척 이후, MICA-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 이용하여 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 백그라운드를 차감한 후에, NKG2D-결합 도메인과 NKG2D-Fc 단백질의 특이적 결합을 MICA-Fc 코팅된 웰과의 결합이 차단된 NKG2D-

Fc-비오틴의 백분율로부터 계산하였다. 양성 대조군 항체 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 MICA가 NKG2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소타입 대조군은 MICA와 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 9).

[0309] Rae-1 텔타와의 경쟁

[0310] 재조합 마우스 Rae-1텔타-Fc (알앤디 시스템즈(R&D Systems)로부터 구입함)를 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, 비-특이적 결합을 감소시키기 위해 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하였다. 마우스 NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음, NKG2D-결합 도메인을 첨가하였다. 인큐베이션 및 세척 후에, Rae-1텔타-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 이용하여 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 백그라운드를 차감한 후에, NKG2D-결합 도메인과 NKG2D-Fc 단백질의 특이적 결합을 Rae-1텔타-Fc 코팅된 웰과의 결합이 차단된 NKG2D-Fc-비오틴의 백분율로부터 계산하였다. 양성 대조군 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인, 또는 이바이오사이언스에서 입수가 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인 클론은 Rae-1텔타가 마우스 NKG2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소타입 대조군 항체는 Rae-1텔타와 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 10).

[0311] 실시예 3 - NKG2D-결합 도메인 클론은 NKG2D를 활성화시킨다

[0312] 인간 및 마우스 NKG2D의 핵산 서열을 CD3 제타 신호전달 도메인을 코딩하는 핵산 서열에 융합시켜 키메라 항원 수용체 (CAR) 구축물을 획득하였다. 이어서, NKG2D-CAR 구축물을 김슨(Gibson) 조립체를 이용하여 레트로바이러스 벡터에 클로닝시키고, 레트로바이러스 생산을 위해 expi293 세포에 형질감염시켰다. EL4 세포를 8 µg/mL 폴리브렌과 함께 NKG2D-CAR을 함유하는 바이러스로 감염시켰다. 감염 24 시간 후에, EL4 세포에서 NKG2D-CAR의 발현 수준을 유동 세포분석법에 의해 분석하고, 세포 표면 상에서 높은 수준의 NKG2D-CAR을 발현하는 클론을 선택하였다.

[0313] NKG2D-결합 도메인이 NKG2D를 활성화시키는지 여부를 결정하기 위해, 이들을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, NKG2D-CAR EL4 세포를 항체 단편-코팅된 웰 상에서 4 시간 동안 브레펠딘-A 및 모넨신의 존재하에 배양하였다. NKG2D 활성화에 대한 지표인 세포내 TNF-α 생산을 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. TNF-α 양성 세포의 백분율을 양성 대조군으로 처리된 세포에 대해 정규화하였다. 모든 NKG2D-결합 도메인은 인간 NKG2D (도 11) 및 마우스 NKG2D (도 12) 둘 다를 활성화시켰다.

[0314] 실시예 4 - NKG2D-결합 도메인은 NK 세포를 활성화시킨다

[0315] 일차 인간 NK 세포

[0316] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 이용하여 인간 말초 혈액 비피 코트로부터 분리하였다. NK 세포 (CD3<sup>-</sup> CD56<sup>+</sup>)를 자성 비드에 의한 음성 선택을 이용하여 PBMC로부터 분리하였고, 분리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 >95%이었다. 이어서, 분리된 NK 세포를 NKG2D-결합 도메인이 흡착되어 있는 마이크로플레이트의 웰로 옮기기 전에, 이들을 100 ng/mL IL-2를 함유하는 배지에서 24-48 시간 동안 배양하였고, 형광단-접합된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A, 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양하였다. 배양 후에, NK 세포를 CD3, CD56 및 IFN-γ에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN-γ 염색을 CD3<sup>-</sup> CD56<sup>+</sup> 세포에서 분석하여, NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN-γ 이중-양성 세포에서의 증가는 1개의 수용체보다는 2개의 활성화 수용체의 결속을 통한 보다 양호한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (예를 들어, SEQ ID NO:101 또는 SEQ ID NO:103으로 나타내어지는 중쇄 가변 도메인, 및 SEQ ID NO:102 또는 SEQ ID NO:104로 나타내어지는 경쇄 가변 도메인)은 이소타입 대조군에 비해 CD107a<sup>+</sup> 및 IFN-γ<sup>+</sup>가 되는 NK 세포의 높은 백분율을 나타내었다 (도 13 & 도 14는 NK 세포 준비를 위해 상이한 공여자의 PBMC를 각각 사용하는 2회의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

[0317] 일차 마우스 NK 세포

[0318] 비장을 C57B1/6 마우스로부터 입수하였고, 70 µm 세포 스트레이너를 통해 분쇄하여, 단일 세포 현탁액을 획득하였다. 세포를 펠렛화하고, ACK 용해 완충제 (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)으로부터 구입함, #A1049201; 155 mM 염화암모늄, 10 mM 중탄산칼륨, 0.01 mM EDTA) 중에 재현탁시켜, 적혈구를 제거하였다. NK 세포 분리를 위해 수확하고 준비하기 전에 남아있는 세포를 100 ng/mL hIL-2와 함께 72 시간 동안 배



양하였다. 이어서, 자성 비드를 사용하는 음성 고갈 기술을 이용하여 비장 세포로부터 NK 세포 ( $CD3^{-}NK1.1^{+}$ )를 전형적으로 >90% 순도로 단리하였다. 정제된 NK 세포를 NKG2D-결합 도메인이 흡착되어 있는 마이크로플레이트의 웰로 옮기기 전에, 이들을 100 ng/mL mIL-15를 함유하는 배지에서 48 시간 동안 배양하고, 형광단-접합된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A, 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양하였다. NKG2D-결합 도메인-코팅된 웰에서 배양한 후에, NK 세포를 CD3, NK1.1 및 IFN- $\gamma$ 에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN- $\gamma$  염색을  $CD3^{-}NK1.1^{+}$  세포에서 분석하여 NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN- $\gamma$  이중-양성 세포에서의 증가는 1개의 수용체보다는 2개의 활성화 수용체의 결속을 통한 보다 양호한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (이바리오사이언스에서 입수가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨)은 이소타입 대조군에 비해  $CD107a^{+}$  및 IFN- $\gamma^{+}$ 가 되는 NK 세포의 높은 백분율을 나타내었다 (도 15 & 도 16은 NK 세포 준비를 위해 상이한 마우스를 각각 사용하는 2회의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

[0319] **실시예 5 - NKG2D-결합 도메인은 표적 종양 세포의 세포독성을 가능하게 한다**

[0320] 인간 및 마우스 일차 NK 세포 활성화 검정은 NKG2D-결합 도메인과 함께 인큐베이션한 후에 NK 세포 상의 증가된 세포독성 마커를 입증하였다. 이것이 증가된 종양 세포 용해로 해석되는지 여부를 다루기 위해, 각각의 NKG2D-결합 도메인을 단일특이적 항체로 발달시킨 세포-기반 검정을 이용하였다. Fc 단편 영역은 1개의 표적화 아암으로서 사용된 반면에, Fab 단편 영역 (NKG2D-결합 도메인)은 또 다른 표적화 아암으로서 작용하여, NK 세포를 활성화시켰다. 인간 기원이며 높은 수준의 Fc 수용체를 발현하는 THP-1 세포를 종양 표적으로서 사용하였고, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) DELFIA 세포독성 키트를 사용하였다. THP-1 세포를 BATDA 시약으로 표지화하고, 배양 배지에서  $10^5$ /mL로 재현탁시켰다. 이어서, 표지화된 THP-1 세포를 마이크로타이터 플레이트의 웰에서 37°C에서 3 시간 동안 NKG2D 항체 및 단리된 마우스 NK 세포와 조합하였다. 인큐베이션 후에, 20  $\mu$ L의 배양물 상청액을 제거하고, 200  $\mu$ L의 유효포 용액과 혼합하고, 어두운 곳에서 진탕하면서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 시간-분해 형광 모듈을 구비한 페라스타(PheraStar) 플레이트 판독기에 의해 시간에 걸쳐 형광을 측정하였고 (여기 337 nM, 방출 620 nM), 특이적 용해를 키트 지침에 따라 계산하였다.

[0321] 양성 대조군, Fc에 접합된 ULBP-6 (NKG2D에 대한 천연 리간드)은 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 표적 세포의 증가된 특이적 용해를 나타내었다. NKG2D 항체 또한 THP-1 표적 세포의 증가된 특이적 용해를 나타낸 반면에, 이소타입 대조군 항체는 감소된 특이적 용해를 나타내었다. 점선은 항체를 첨가하지 않고 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 세포의 특이적 용해를 나타낸다 (도 17).

[0322] **실시예 6 - NKG2D 항체는 높은 열안정성을 나타낸다**

[0323] NKG2D-결합 도메인의 용점을 시차 주사 형광측정법을 이용하여 검정하였다. 외삽된 겉보기 용점은 전형적인 IgG1 항체에 비해 높았다 (도 18).

[0324] **실시예 7 - NKG2D와 CD16을 가교시킴으로써 인간 NK 세포의 상승작용적 활성화**

[0325] 일차 인간 NK 세포 활성화 검정

[0326] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 이용하여 말초 인간 혈액 비피 코트로부터 단리하였다. 음성 자성 비드 (스템셀(StemCell) # 17955)를 사용하여 NK 세포를 PBMC로부터 정제하였다. NK 세포는 유동 세포분석법에 의해 측정된 바와 같이 >90%  $CD3^{-}CD56^{+}$ 이었다. 이어서, 세포를 활성화 검정에서 사용하기 전에 100 ng/mL hIL-2 (페프로테크(Peprotech) #200-02)를 함유하는 배지에서 48 시간 동안 확장시켰다. 항체를 96-웰 편평 바닥 플레이트 상에 100  $\mu$ L 멸균 PBS 중 2  $\mu$ g/mL (항-CD16, 바이오레전드(Biolegend) # 302013) 및 5  $\mu$ g/mL (항-NKG2D, 알앤디 #MAB139)의 농도로 밤새 4°C에서 코팅한 후, 웰을 철저히 세척하여 과잉의 항체를 제거하였다. 탈과립화를 평가하기 위해, IL-2-활성화된 NK 세포를 100 ng/mL 인간 IL2 (hIL2) 및 1  $\mu$ g/mL APC-접합된 항-CD107a mAb (바이오레전드 # 328619)로 보충된 배양 배지 중에서  $5 \times 10^5$  세포/mL로 재현탁시켰다. 이어서,  $1 \times 10^5$  세포/웰을 항체 코팅된 플레이트 상에 첨가하였다. 단백질 수송 억제제 브레펠딘 A (BFA, 바이오레전드 # 420601) 및 모넨신 (바이오레전드 # 420701)을 각각 1:1000 및 1:270의 최종 희석으로 첨가하였다. 플레이팅된 세포를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>하에 4 시간 동안 인큐베이션하였다. IFN- $\gamma$ 의 세포내 염색을 위해, NK 세포를 항-CD3 (바이오레전드 #300452) 및 항-CD56 mAb (바이오레전드 # 318328)로 표지화하고, 후속적으로 고정

하고, 투과화시키고, 항-IFN- $\gamma$  mAb (바이오레전드 # 506507)로 표지화하였다. NK 세포를 살아있는 CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup> 세포 상에 게이팅한 후에 유동 세포분석법에 의해 CD107a 및 IFN- $\gamma$ 의 발현에 대해 분석하였다.

[0327] 수용체 조합물의 상대적인 효능을 연구하기 위해, 플레이트-결합된 자극에 의한 NKG2D 또는 CD16의 가교 및 두 수용체의 공동 가교를 수행하였다. 도 19 (도 19a-19c)에 제시된 바와 같이, CD16 및 NKG2D의 조합된 자극은 매우 상승된 수준의 CD107a (탈과립화) (도 19a) 및/또는 IFN- $\gamma$  생산 (도 19b)을 나타내었다. 점선은 각각의 수용체의 개별 자극의 상가적 효과를 나타낸다.

[0328] 항-CD16, 항-NKG2D, 또는 두 모노클로날 항체의 조합물에 의한 플레이트-결합된 자극 4 시간 후에 IL-2-활성화된 NK 세포의 CD107a 수준 및 세포내 IFN- $\gamma$  생산을 분석하였다. 그래프는 평균 ( $n = 2$ )  $\pm$  Sd를 나타낸다. 도 19a는 CD107a의 수준을 입증하고; 도 19b는 IFN- $\gamma$ 의 수준을 입증하고; 도 19c는 CD107a 및 IFN- $\gamma$ 의 수준을 입증한다. 도 19a-19c에 제시된 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 이용한 5회의 독립적인 실험을 대표한다.

[0329] **실시예 8 - 표적 세포의 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET)-매개된 증진된 세포독성**

[0330] **세포 발현된 인간 암 항원에 결합하는 TriNKET 또는 mAb의 평가**

[0331] EPCAM을 발현하는 인간 암 세포주를 사용하여, F4 및 F3' 포맷으로 EPCAM 표적화 클론 MT110으로부터 유래된 TriNKET의 종양 항원 결합을 평가하였다. 인간 세포주 H747, HCC827 및 HCT116을 사용하여, TriNKET 및 mAb와 세포 발현된 EPCAM의 결합을 평가하였다. TriNKET 또는 mAb를 희석하고, 각각의 세포와 함께 인큐베이션하였다. 형광단 접합된 항-인간 IgG 이차 항체를 이용하여 결합을 검출하였다. 세포를 유동 세포분석법에 의해 분석하였고, 세포 발현된 EPCAM에 대한 결합 MFI를 인간 제조 IgG1 염색된 대조군에 대해 정규화하여, 백그라운드 대비 배수 값을 획득하였다.

[0332] 도 37은 본 개시내용의 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET) (A49-F4-TriNKET-MT110 및 A49-F3'-TriNKET-MT110) 및 모 모노클로날 항체 (mAb)와 EPCAM 발현 H747 인간 결장직장암 세포의 결합을 도시한다. 도 38은 본 개시내용의 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET) (A49-F4-TriNKET-MT110 및 A49-F3'-TriNKET-MT110) 및 모 모노클로날 항체 (mAb)와 EPCAM 발현 HCC827 인간 폐암 세포의 결합을 도시한다. 도 39는 본 개시내용의 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET) (A49-F4-TriNKET-MT110 및 A49-F3'-TriNKET-MT110) 및 모 모노클로날 항체 (mAb)와 EPCAM 발현 HCT116 인간 결장직장암 세포의 결합을 도시한다. 전체 결합은 MT110 EPCAM 결합체를 포함하는 F3'-TriNKET에 비해 F4-TriNKET에 의해 더욱 강력하였다.

[0333] **일차 인간 NK 세포 세포독성 검정**

[0334] PBMC를 밀도 구배 원심분리를 이용하여 인간 말초 혈액 비피 코트로부터 분리하였다. 분리된 PBMC를 세척하고, NK 세포 분리를 위해 준비하였다. NK 세포를 자성 비드에 의한 음성 선택 기술을 이용하여 분리하였다. 달성된 분리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 90% CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 초과이었다. 분리된 NK 세포를 시토킨없이 밤새 인큐베이션하였고, 다음 날 세포독성 검정에서 사용하였다.

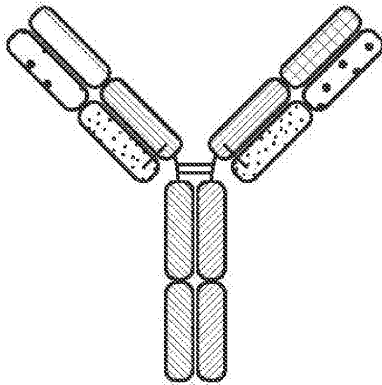
[0335] DELFIA 세포독성 검정

[0336] 관심 표적을 발현하는 인간 암 세포주를 배양물로부터 수확하고, HBS로 세척하고, BATDA 시약 (퍼킨 엘머, AD0116)으로의 표지화를 위해 성장 배지 중에서  $10^6$  세포/mL로 재현탁시켰다. 표적 세포의 표지화를 위해 제조자의 지침을 따랐다. 표지화 후에, 세포를 HBS로 3회 세척하고, 배양 배지 중에서  $0.5 \times 10^5$  세포/mL로 재현탁시켰다. 백그라운드 웰을 제조하기 위해, 분취량의 표지된 세포를 따로 두고, 세포를 배지로부터 회전시켰다. 100  $\mu$ L의 배지를 주의해서 웰에 삼중으로 첨가하여, 펠렛화된 세포의 교란을 피하였다. 100  $\mu$ L의 BATDA-표지화된 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 표적 세포로부터 자발적 방출을 위해 웰을 저장하고, 1% 트리톤-X를 첨가함으로써 표적 세포의 용해를 위해 웰을 준비하였다. 관심 종양 표적에 대한 모노클로날 항체 또는 TriNKET를 배양 배지에서 희석하고, 50  $\mu$ L의 희석된 mAb 또는 TriNKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴지된 NK 세포를 배양물로부터 수확하고, 세척하고, 배양 배지 중에서 원하는 이펙터 세포 대 표적 세포 비에 따라  $1.0 \times 10^5$ - $2.0 \times 10^6$  세포/mL로 재현탁시켰다. 50  $\mu$ L의 NK 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여, 총 200  $\mu$ L 배양물 부피를 제공하였다. 검정을 진행하기 전에, 플레이트를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>하에 2-4 시간 동안 인큐베이션하였다.

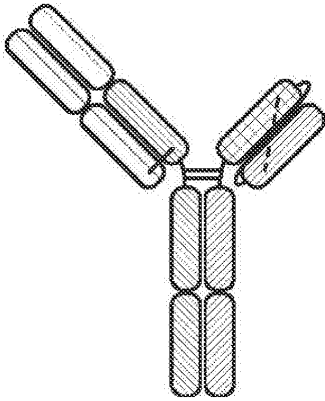
- [0337] 2-3 시간 동안 배양한 후에, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 세포를 200xg에서 5 분 동안 원심분리에 의해 펠렛화하였다. 20  $\mu$ L의 배양물 상청액을 제조자로부터 공급된 깨끗한 마이크로플레이트로 옮기고, 200  $\mu$ L의 실온 유로플 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고, 플레이트 진탕기 상에서 250 rpm에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 스펙트라맥스(SpectraMax)<sup>®</sup> i3X 장비 (몰레큘라 디바이스(Molecular Devices))를 이용하여 판독하고, 퍼센트 특이적 용해를 다음과 같이 계산하였다: (% 특이적 용해 = (실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)) x 100).
- [0338] 도 40a 및 도 40b H747 인간 암 세포에 대한 2명의 상이한 건강한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포의 TriNKET-매개된 세포독성. 도 41a 및 도 41b HCC827 인간 암 세포에 대한 2명의 상이한 건강한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포의 TriNKET-매개된 세포독성. 도 42a 및 도 42b MCF7 인간 암 세포에 대한 2명의 상이한 건강한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포의 TriNKET-매개된 세포독성. 도 43a 및 도 43b HCT116 인간 암 세포에 대한 2명의 상이한 건강한 공여자로부터의 휴지된 인간 NK 세포의 TriNKET-매개된 세포독성. EPCAM-표적화 F4-TriNKET는 EPCAM을 표적화하는 모 mAb에 비해 더욱 효과적으로 표적 세포를 사멸시켰다. F4-TriNKET는 또한 F3'-TriNKET에 비해 더욱 강력하게 표적 세포를 사멸시켰으며, 이는 F4-TriNKET와 표적 세포의 더욱 강력한 결합의 반영일 수 있다.
- [0339] 참고문헌의 도입
- [0340] 본원에 인용된 각각의 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참고로 포함된다.
- [0341] 등가물
- [0342] 본 발명은 그의 취지 또는 필수 특징을 벗어나지 않고 다른 특정한 형태로 실시될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기 보다는 모든 측면에서 설명하는 것으로 고려된다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 기재에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 지정되고, 청구범위의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화는 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

## 도면

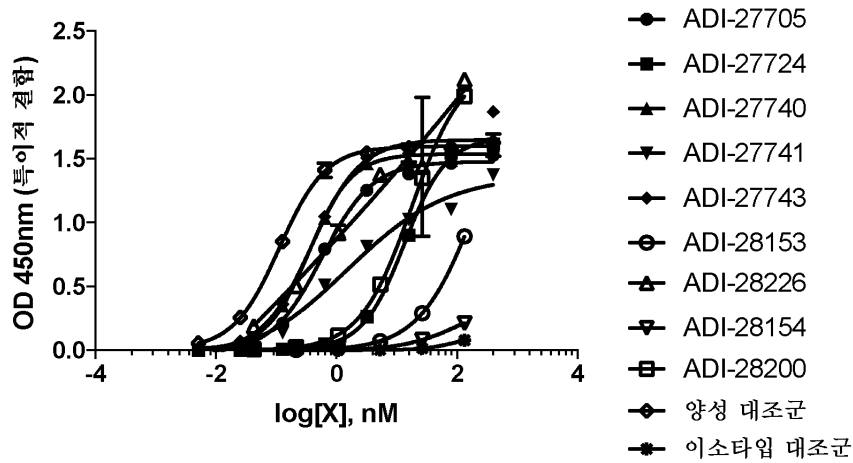
### 도면1



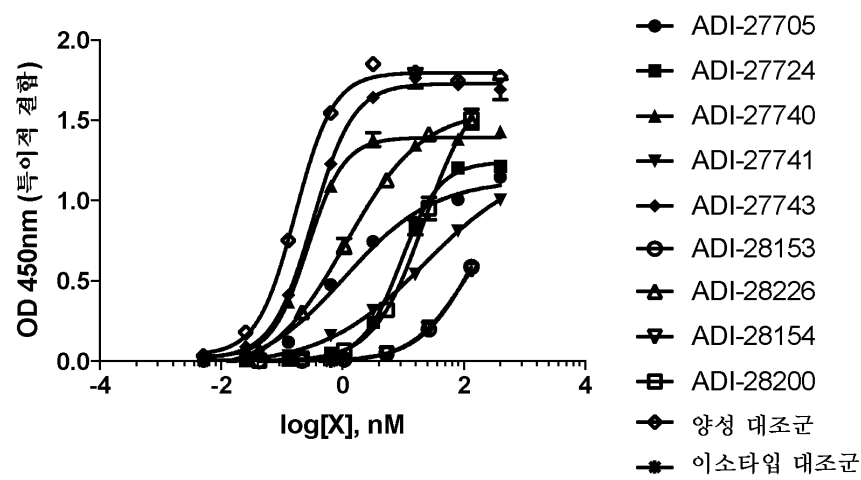
도면2



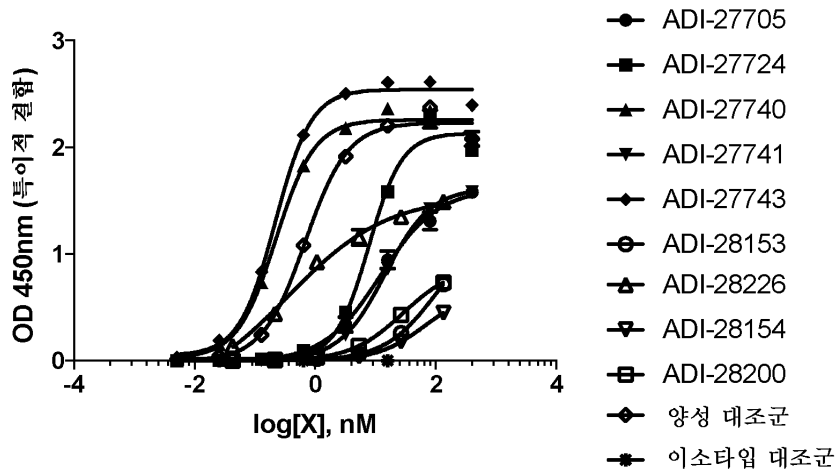
도면3



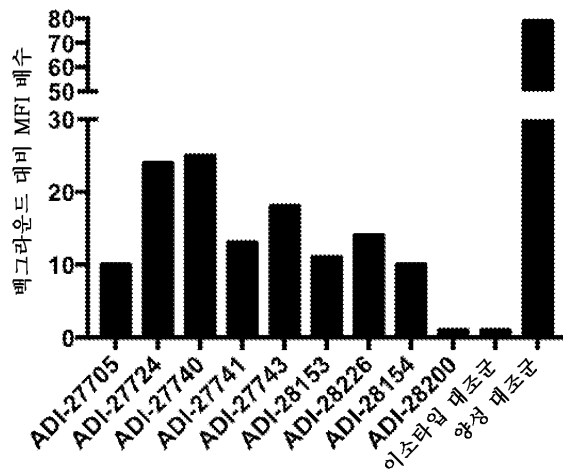
도면4



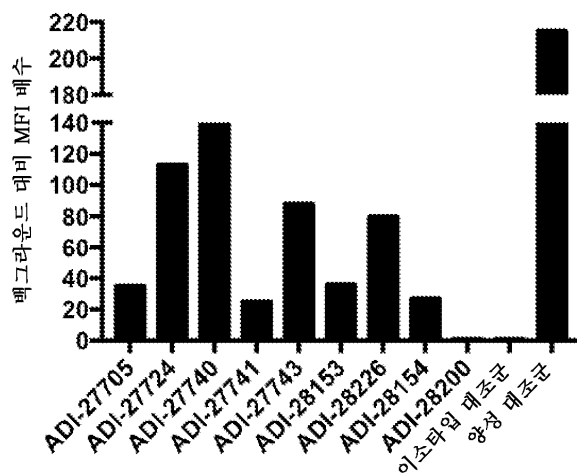
도면5



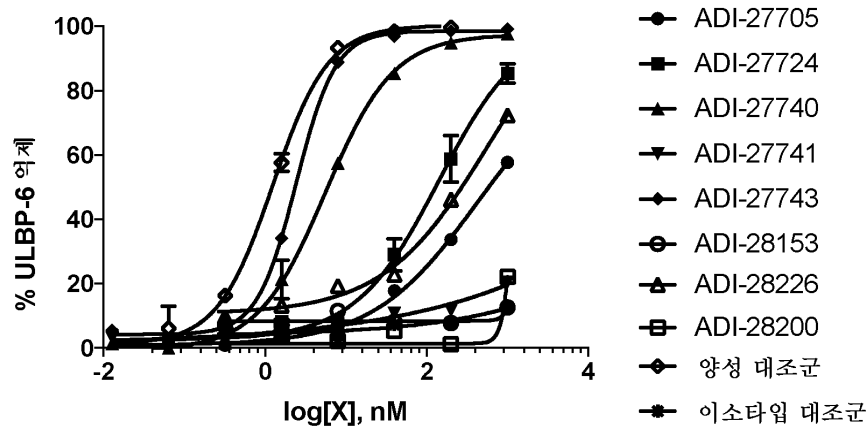
도면6



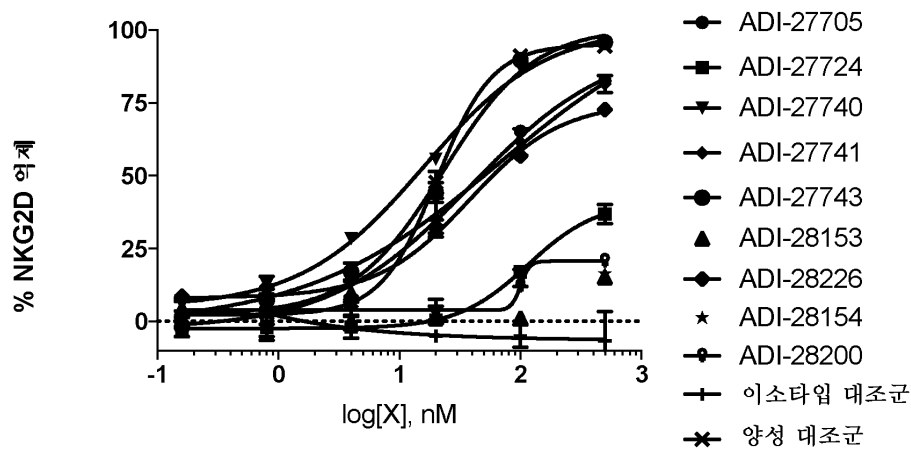
도면7



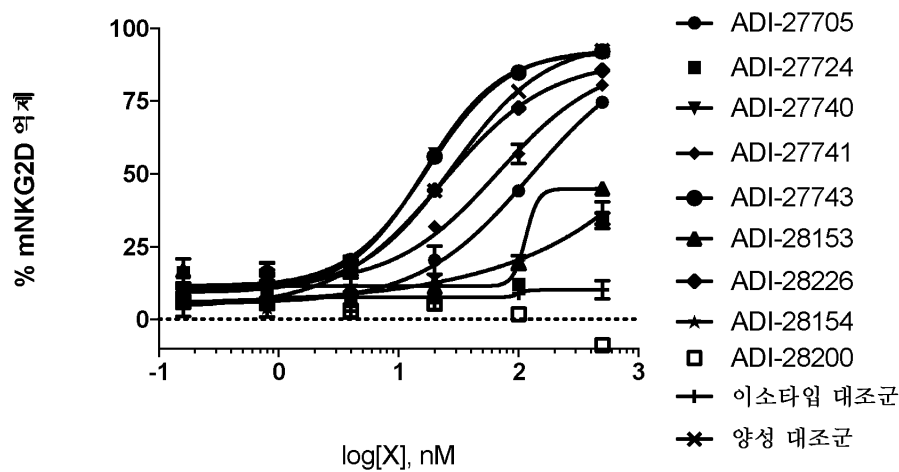
도면8



도면9

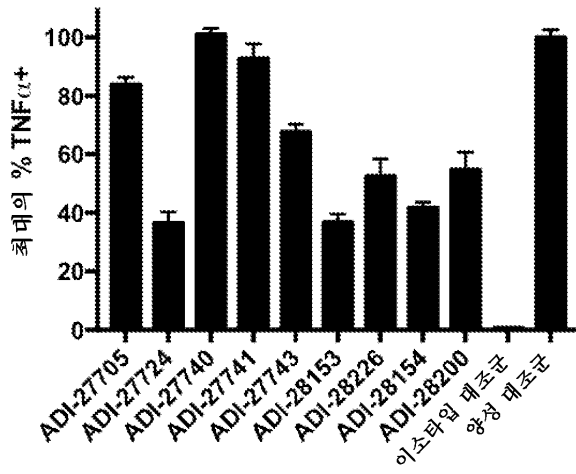


도면10

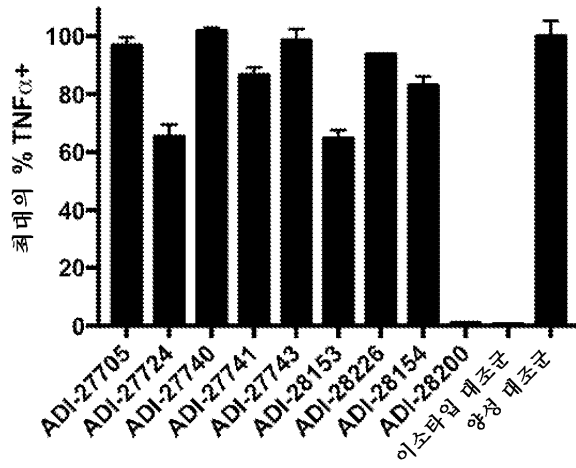




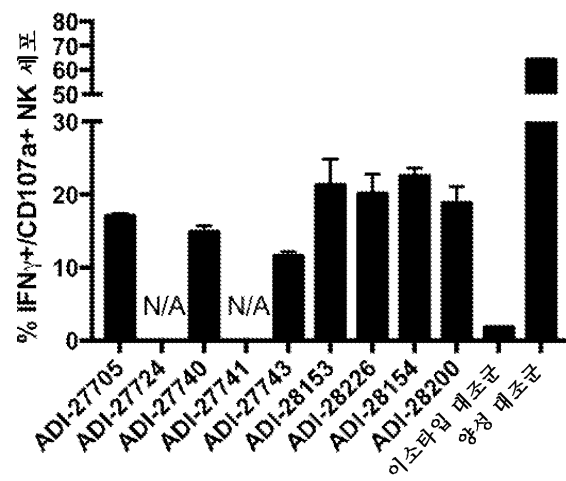
도면11



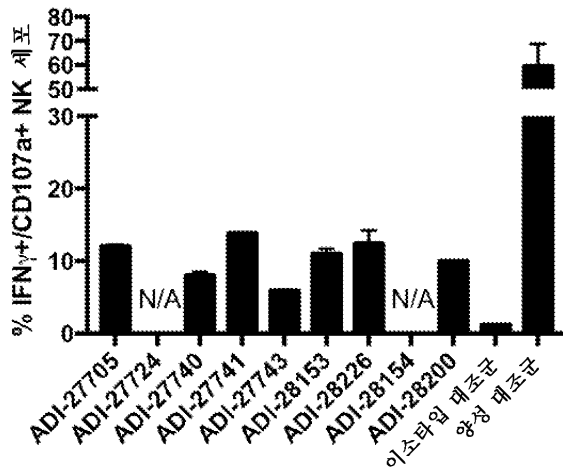
도면12



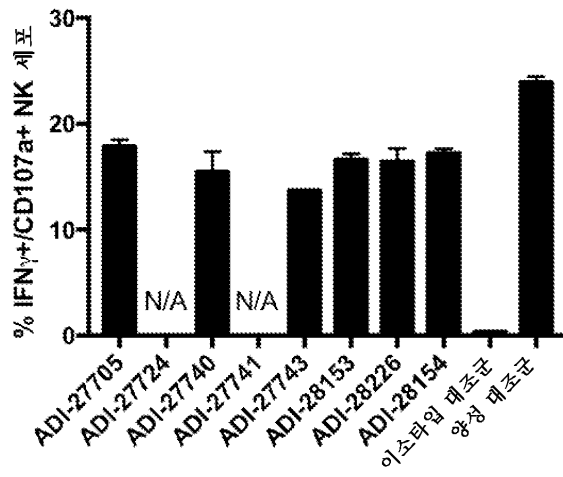
도면13



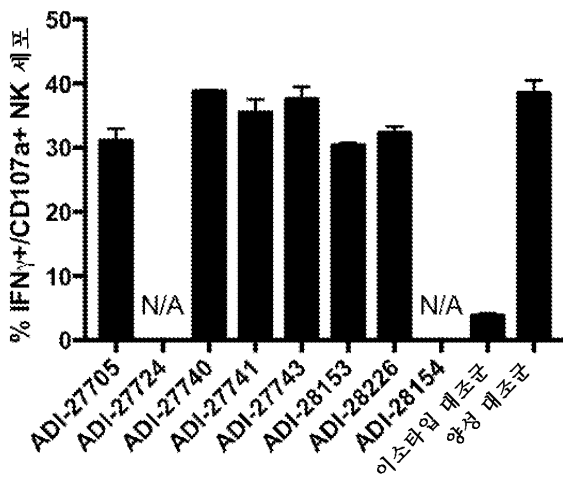
도면14



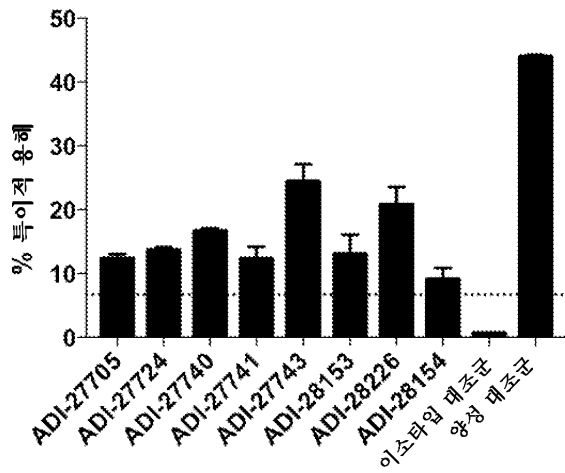
도면15



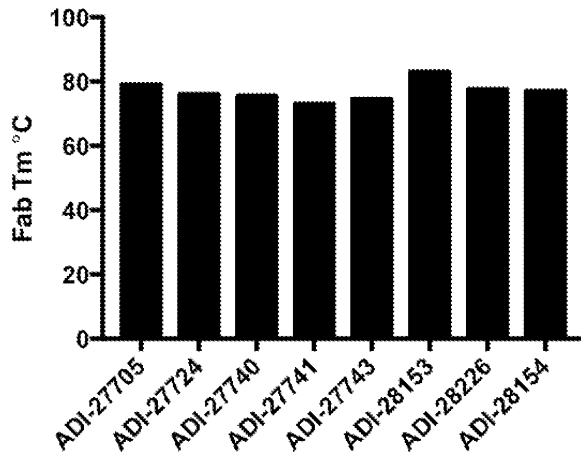
도면16



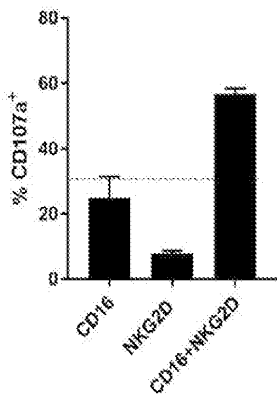
도면17



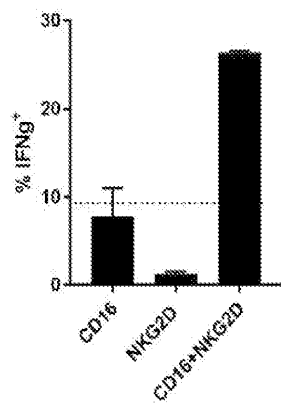
도면18



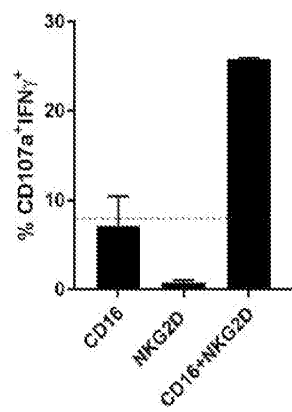
도면19a



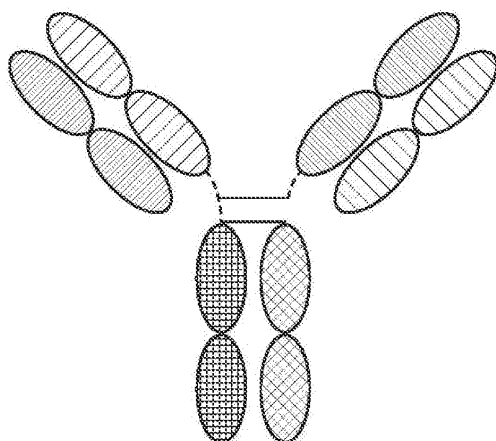
도면19b



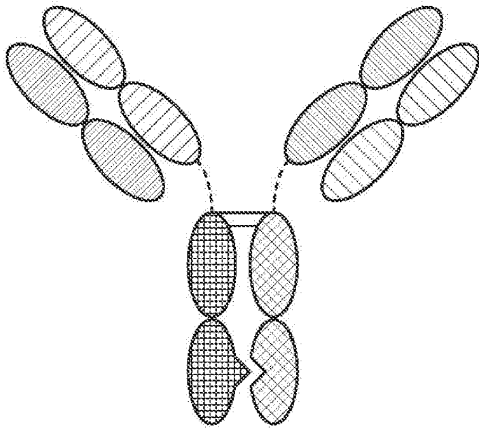
도면19c



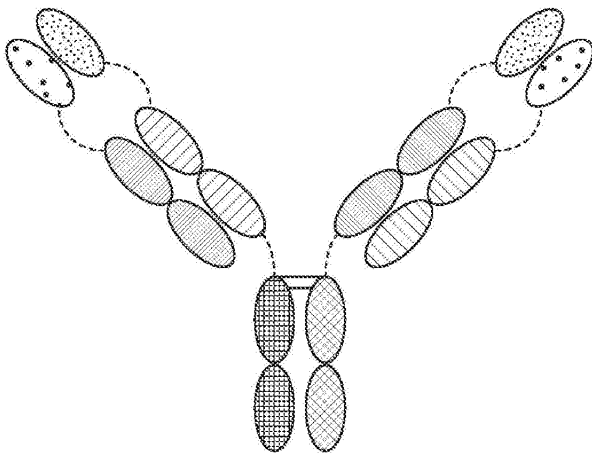
도면20



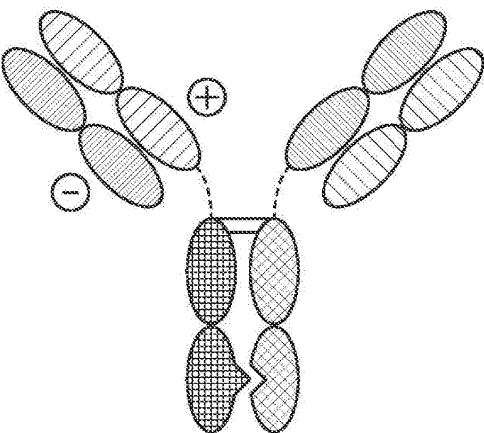
도면21



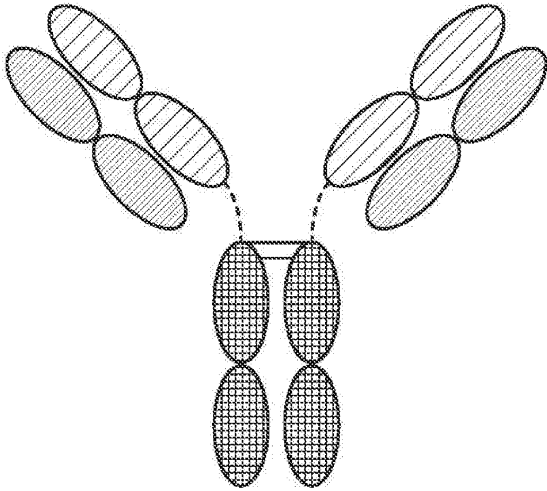
도면22



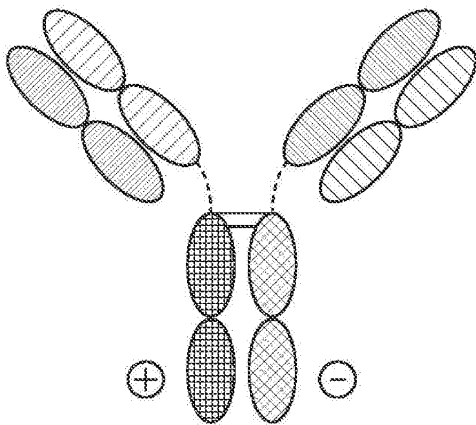
도면23



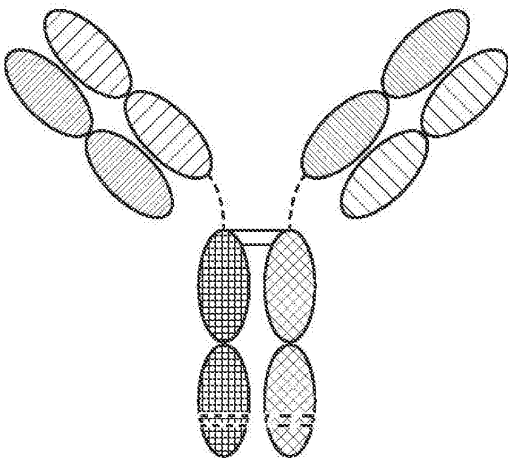
도면24



도면25

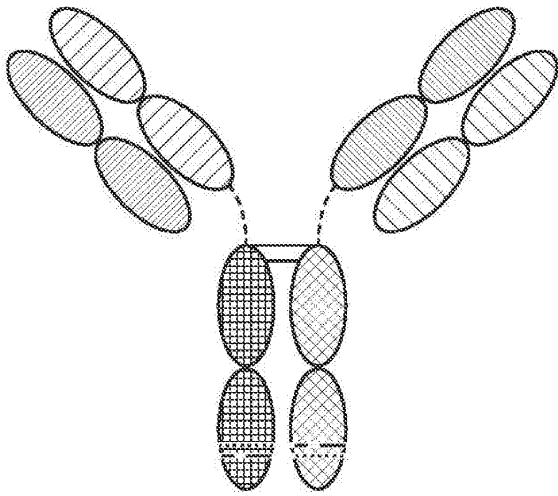


도면26

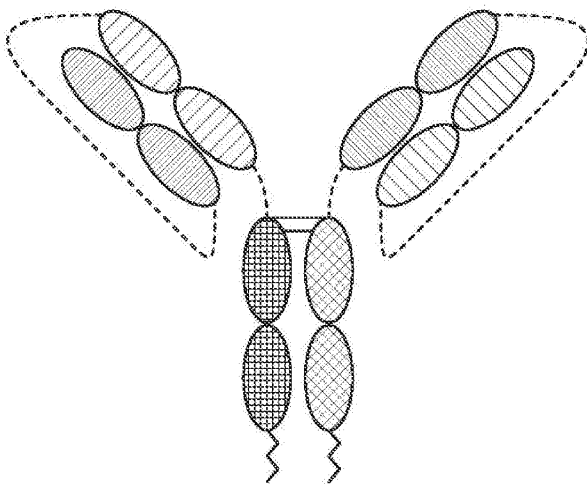




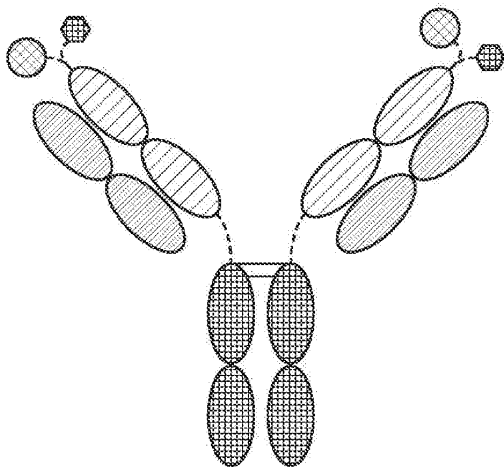
도면27



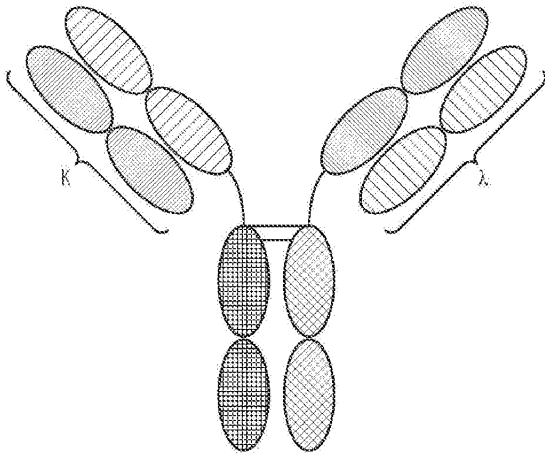
도면28



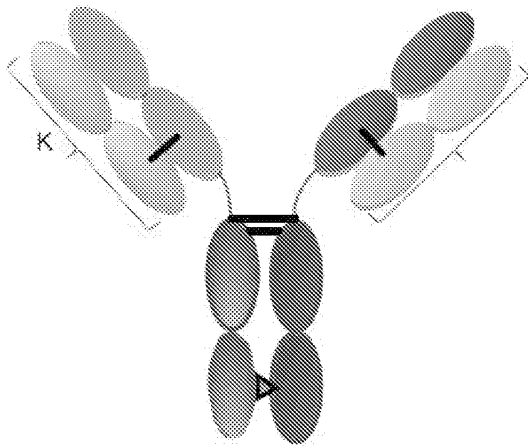
도면29



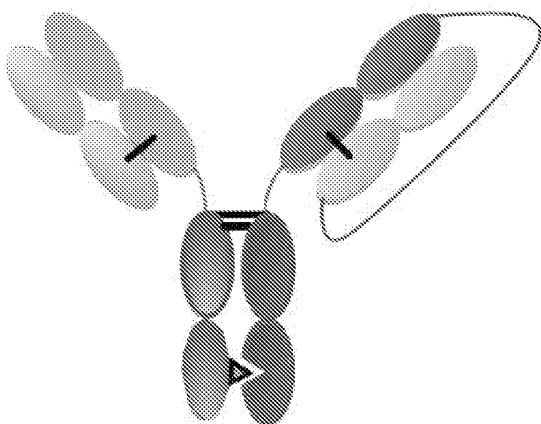
도면30a



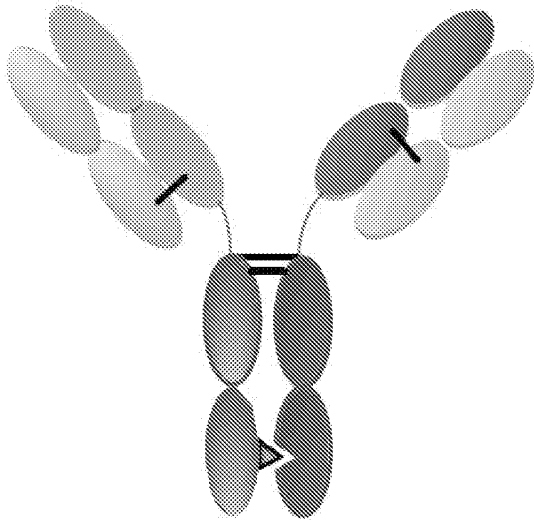
도면30b



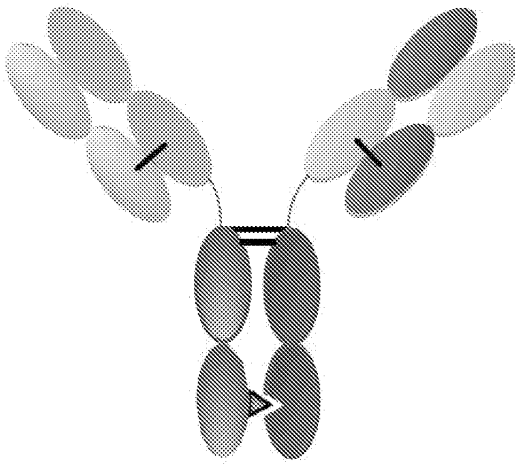
도면31



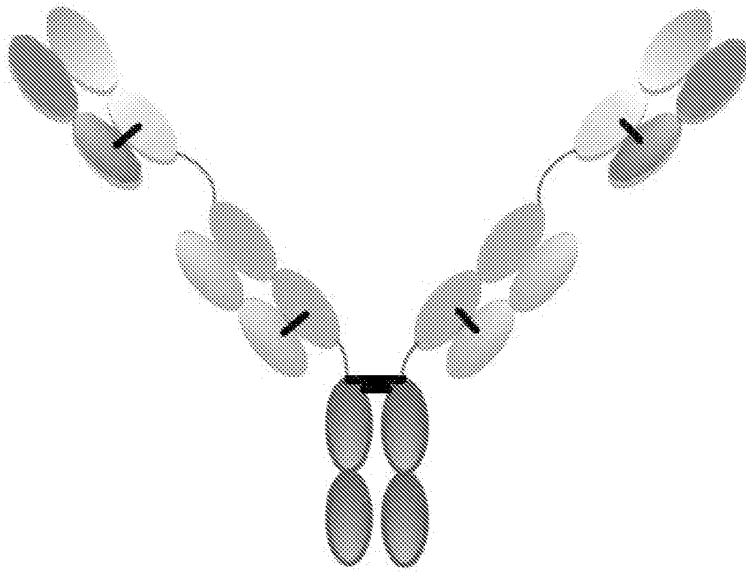
도면32



도면33



도면34

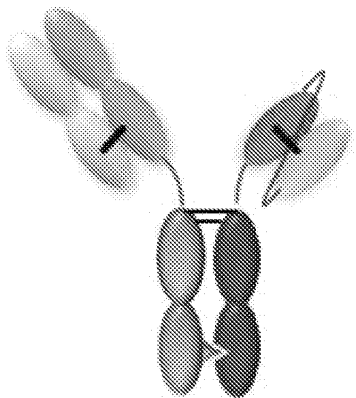


도면35

F3' 포맷

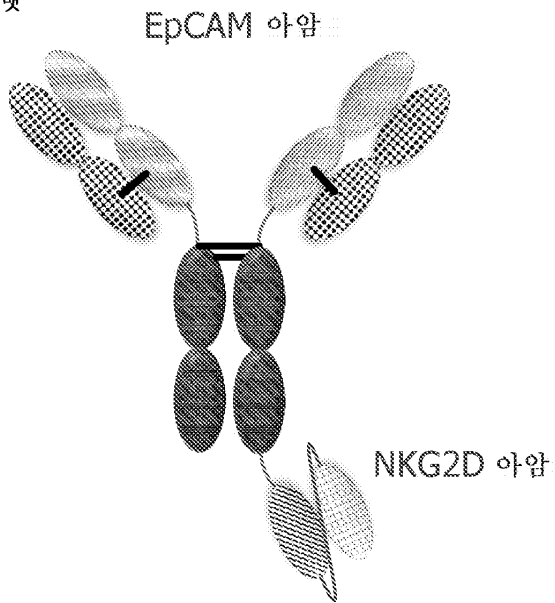
NK 세포  
표적화 FAB

종양 표적화  
scFV

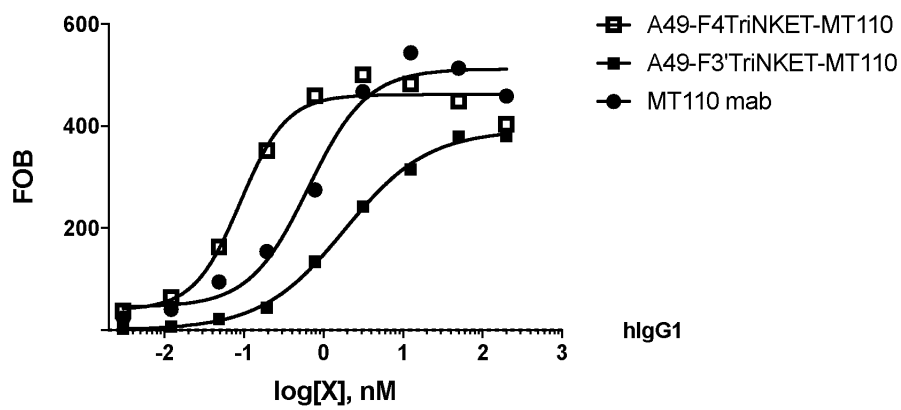


도면36

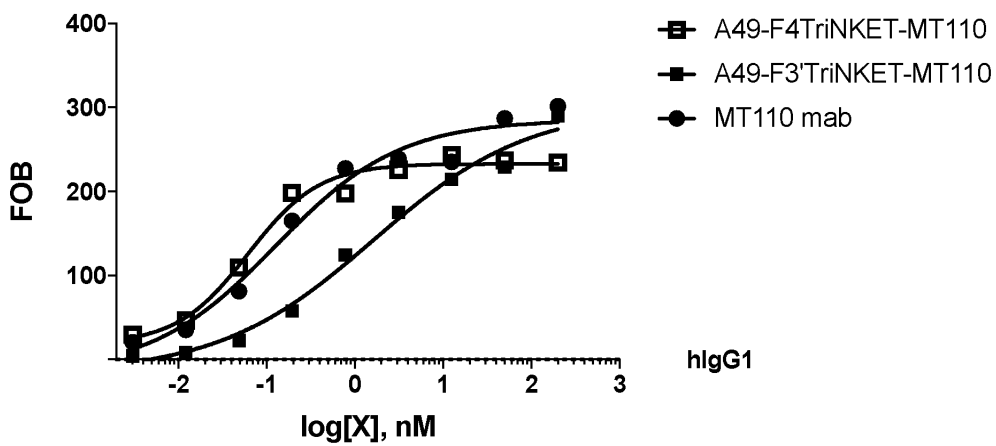
F4 포맷



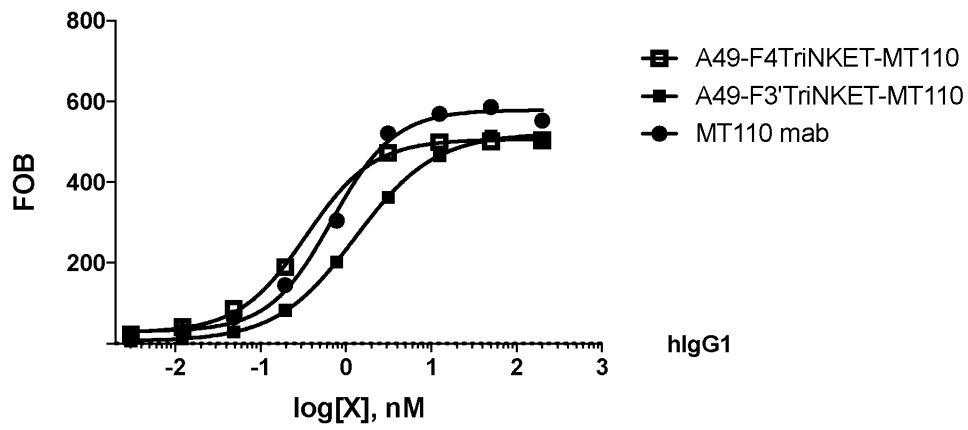
도면37



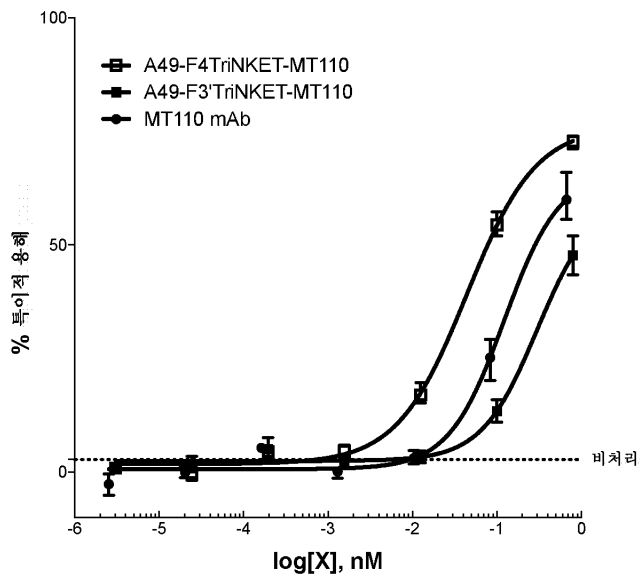
도면38



도면39

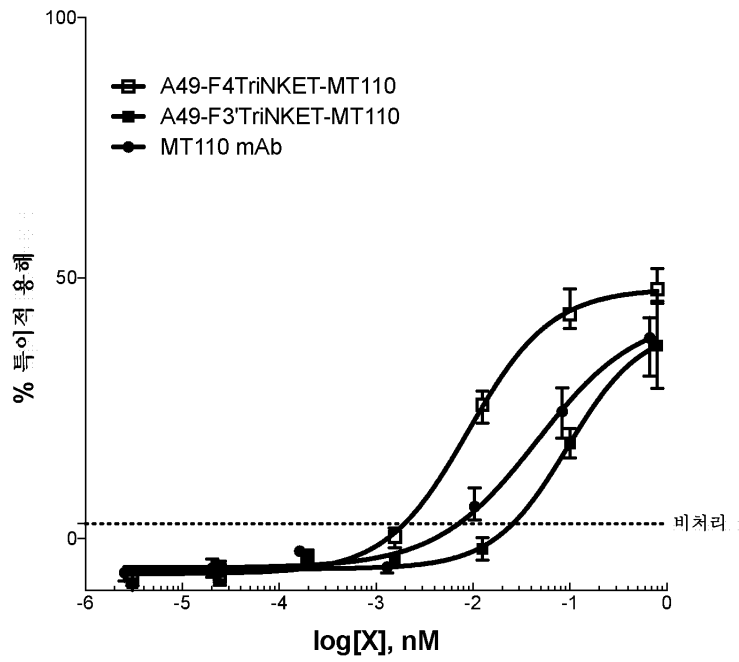


도면40a

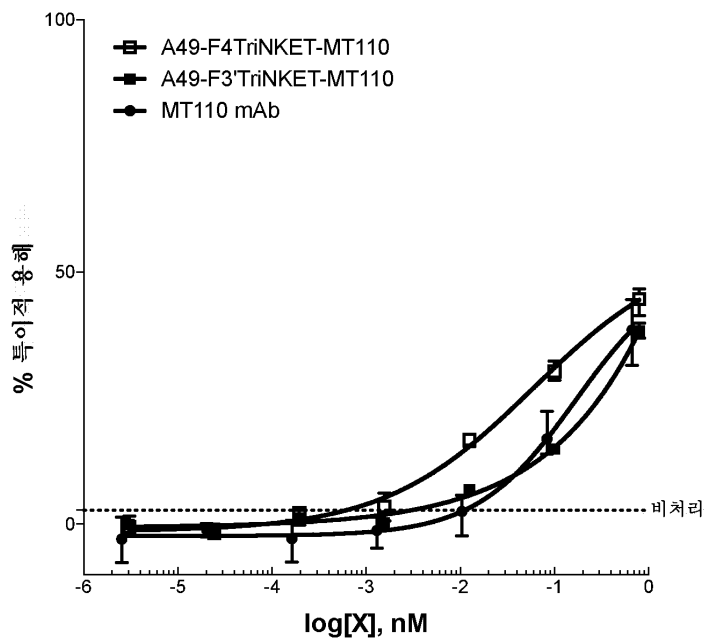




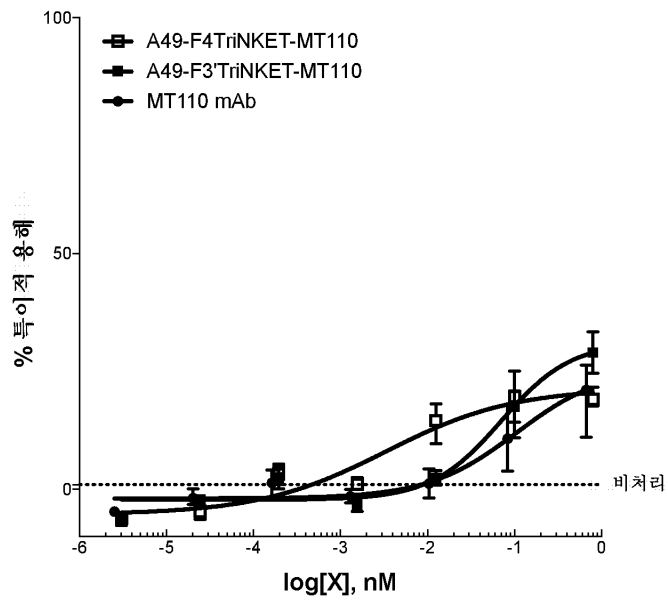
도면40b



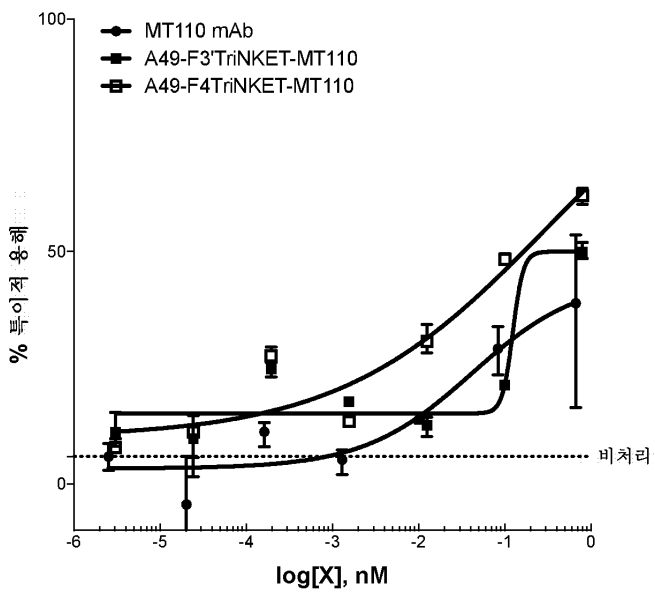
도면41a



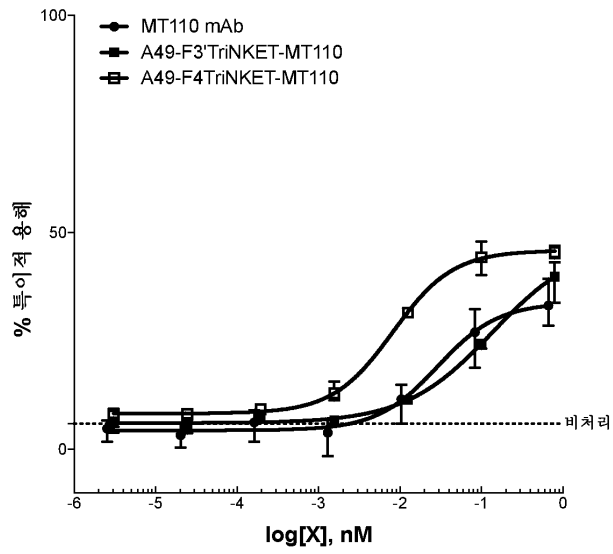
도면41b



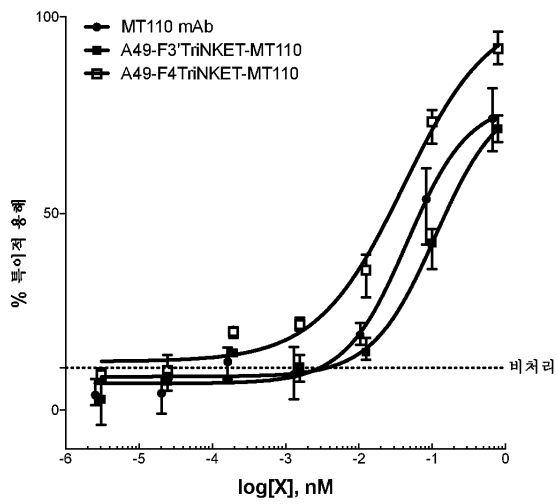
도면42a



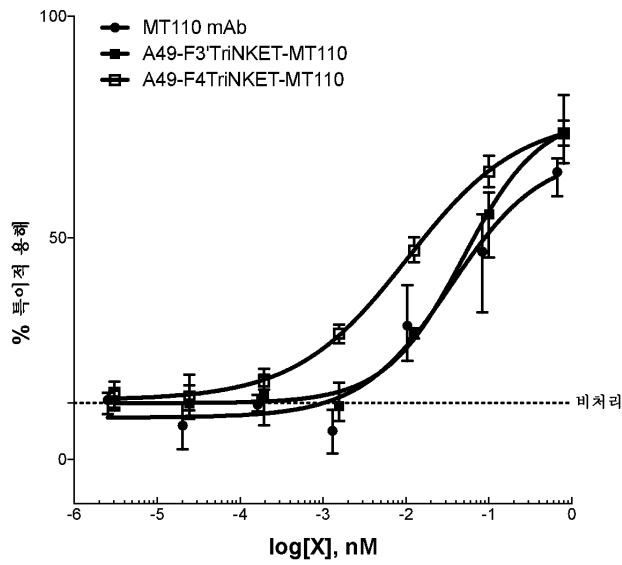
도면42b



도면43a



도면43b



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

<120> PROTEINS BINDING NKG2D, CD16 AND A TUMOR-ASSOCIATED ANTIGEN

<130> DFY-038WO

<150> 62/566,824

<151> 2017-10-02

<150> 62/555,110

<151> 2017-09-07

<160> 214

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

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

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



<210> 3

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

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

65 70 75 80  
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro  
85 90 95

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

<210> 5

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

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

1 5 10 15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr  
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80  
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 6

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 7

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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

1 5 10 15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30  
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

50 55 60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

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

85 90 95  
Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

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

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

20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

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

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

<210> 11

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 12

<211> 107



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 13

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 15

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

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

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

65	70	75	80
Lys	Leu	Ser	Ser
Val	Thr	Ala	Ala
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Ala	Arg	Gly
Pro	Trp	Ser	Phe
Asp	Pro	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr	Leu
100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser
Ser			
115			

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

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

50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210>	17		
<211>	117		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence:	Synthetic polypeptide	
<400>	17		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu			

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

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

115

$\langle 210 \rangle$	18
$\langle 211 \rangle$	106
$\langle 212 \rangle$	PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 19

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 20

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



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

<400> 21

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

1                    5                    10                    15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20                    25                    30  
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

50                    55                    60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

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

85                    90                    95  
Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100                    105                    110  
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

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

20                    25                    30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35                    40                    45  
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50						55						60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro		
65					70					75					80		
Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Pro	Thr		
				85					90					95			
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys								
			100					105									
<210>	23																
<211>	117																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400>	23																
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu		

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

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

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

65	70	75	80
Lys	Leu	Ser	Ser
Val	Thr	Ala	Ala
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Ala	Arg	Gly
Pro	Trp	Ser	Phe
Asp	Pro	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr	Leu
100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser
Ser			
115			

<210> 28

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 29

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 106

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

115

<210> 32

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

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

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

<210> 33

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

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

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

65	70	75	80
Lys	Leu	Ser	Ser
Val	Thr	Ala	Ala
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Ala	Arg	Gly
Pro	Trp	Ser	Phe
Asp	Pro	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr	Leu
100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser
Ser			
115			

<210> 34

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

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

50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Ser Tyr Pro Thr			
	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210>	35		
<211>	117		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence:	Synthetic polypeptide	
<400>	35		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu			

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

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

115

$\langle 210 \rangle$	36
$\langle 211 \rangle$	106
$\langle 212 \rangle$	PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



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

<400> 39

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

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

65	70	75	80
Lys	Leu	Ser	Ser
Val	Thr	Ala	Ala
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Ala	Arg	Gly
Pro	Trp	Ser	Phe
Asp	Pro	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr	Leu
100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser
Ser			
115			

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

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

50						55										60
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Thr	Phe	Ile	Thr	
				85					90					95		
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys							
			100					105								
<210>	41															
<211>	125															
<212>	PRT															
<213>	Artificial Sequence															
<220><223>	Description of Artificial Sequence:	Synthetic polypeptide														
<400>	41															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	

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

65						70						75						80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90					95				
Ala	Arg	Gly	Asp	Ser	Ser	Ile	Arg	His	Ala	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met				
					100					105					110				
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
					115					120					125				
<210>	42																		
<211>	113																		
<212>	PRT																		

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 42

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

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

1 5 10 15

Gly

<210> 45

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

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

1 5 10 15

Ala

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 49

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

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

1 5 10 15

<210> 53

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

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

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 57

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 58

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30



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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115                                      120                                      125

<210> 60

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

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

1                                      5                                      10                                      15

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

                                    20                                      25                                      30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

                                    35                                      40                                      45

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

                                    50                                      55                                      60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65                                      70                                      75                                      80

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

                                    85                                      90                                      95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

                                    100                                      105                                      110

Lys

<210> 61

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

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

1                                      5                                      10                                      15

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

20 25 30  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

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

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

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
20 25 30

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1

5

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

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

1

5

10

15

Gly

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

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

1

5

10

15

Met Asp Val

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 70

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro  
85 90 95

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

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

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

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

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

1 5 10 15

Val

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1                    5                    10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1                    5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro Thr

1                    5

<210> 77

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80



Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 78

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

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

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

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

35 40 45  
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg

85 90 95  
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

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

1 5 10 15

Gly

<210> 81

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 85

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 86

<211> 107

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 91

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

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

1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe Thr



1 5  
 <210> 101  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 101  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Arg Gly Leu Gly Asp Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 102  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 102  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

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

35 40 45  
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Phe Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

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

<210> 103

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30

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

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

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

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

Asn Trp Asp Asp Ala Phe Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 104

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

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

1                    5                    10                    15

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

Ala Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro

1                    5                    10

<210> 108

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Met Ala Ala Ala Ala Ile Pro Ala Leu Leu Leu Cys Leu Pro Leu Leu

1                    5                    10                    15

Phe Leu Leu Phe Gly Trp Ser Arg Ala Arg Arg Asp Asp Pro His Ser

20                    25                    30

Leu Cys Tyr Asp Ile Thr Val Ile Pro Lys Phe Arg Pro Gly Pro Arg

35                    40                    45

Trp Cys Ala Val Gln Gly Gln Val Asp Glu Lys Thr Phe Leu His Tyr

50                    55                    60

Asp Cys Gly Asn Lys Thr Val Thr Pro Val Ser Pro Leu Gly Lys Lys

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Val Val Asp Ile Leu Thr Glu Gln Leu Leu Asp Ile Gln Leu Glu Asn

100                    105                    110

Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Leu Thr Leu Gln Ala Arg Met Ser Cys Glu

115                    120                    125

Gln Lys Ala Glu Gly His Ser Ser Gly Ser Trp Gln Phe Ser Ile Asp

130                    135                    140

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

195 200 205  
 Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser Ser Gly Thr Thr Gln Leu Arg Ala  
 210 215 220  
 Thr Ala Thr Thr Leu Ile Leu Cys Cys Leu Leu Ile Ile Leu Pro Cys  
 225 230 235 240  
 Phe Ile Leu Pro Gly Ile  
 245

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

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

1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 115

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

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

1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser Glu

115

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 116

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu

1 5

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr

1 5

<210> 119

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

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 Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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



85 90 95  
Leu Glu Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105 110  
Arg

<210> 120

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

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

1 5 10

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Ala Gln Asn Leu Glu Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 123

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val 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

Gly 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 Lys Asp Met Gly Trp Gly Ser Gly Trp Arg Pro Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 125

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 126

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

Asp Met Gly Trp Gly Ser Gly Trp Arg Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 127

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

Gln Gln Ser Tyr Asp Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 131

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

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

1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30  
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45  
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Phe

50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Ala Ser Ala Ala Tyr

65 70 75 80  
Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
Ala Arg Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu

100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu

1 5

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Phe Ala Ile Lys Gly Asp Tyr

1 5

<210> 135

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

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 Ser Thr Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105 110

Arg

<210> 136

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

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

1 5 10

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Ala Gln Asn Leu Glu Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 139

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr Asn Glu Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65                      70                      75                      80

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

85                      90                      95

Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100                      105                      110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 141

<211> 6

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Phe Pro Gly Ser Gly Asn

1 5

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

## <213> Artificial Sequence

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

<400> 142

Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr

1                      5                      10

<210> 143



<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr 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 Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe 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 Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Gly

<210> 144

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 147

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Met Ala Pro Pro Gln Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Leu Ala Ala Ala

1 5 10 15

Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu Cys Val Cys Glu Asn Tyr

20 25 30

Lys Leu Ala Val Asn Cys Phe Val Asn Asn Asn Arg Gln Cys Gln Cys

35 40 45

Thr Ser Val Gly Ala Gln Asn Thr Val Ile Cys Ser Lys Leu Ala Ala

50 55 60

Lys Cys Leu Val Met Lys Ala Glu Met Asn Gly Ser Lys Leu Gly Arg

65 70 75 80

Arg Ala Lys Pro Glu Gly Ala Leu Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Asp

85 90 95

Pro Asp Cys Asp Glu Ser Gly Leu Phe Lys Ala Lys Gln Cys Asn Gly

100 105 110

Thr Ser Met Cys Trp Cys Val Asn Thr Ala Gly Val Arg Arg Thr Asp  
115 120 125

Lys Asp Thr Glu Ile Thr Cys Ser Glu Arg Val Arg Thr Tyr Trp Ile  
130 135 140

Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu Lys Pro Tyr Asp Ser Lys  
145 150 155 160

Ser Leu Arg Thr Ala Leu Gln Lys Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Gln Leu  
165 170 175

Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu Asn Asn Val Ile Thr  
180 185 190

Ile Asp Leu Val Gln Asn Ser Ser Gln Lys Thr Gln Asn Asp Val Asp  
195 200 205

Ile Ala Asp Val Ala Tyr Tyr Phe Glu Lys Asp Val Lys Gly Glu Ser  
210 215 220

Leu Phe His Ser Lys Lys Met Asp Leu Thr Val Asn Gly Glu Gln Leu  
225 230 235 240

Asp Leu Asp Pro Gly Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala  
245 250 255

Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Ala Gly Val Ile Ala Val Ile  
260 265 270

Val Val Val Val Ile Ala Val Val Ala Gly Ile Val Val Leu Val Ile  
275 280 285

Ser Arg Lys Lys Arg Met Ala Lys Tyr Glu Lys Ala Glu Ile Lys Glu  
290 295 300

Met Gly Glu Met His Arg Glu Leu Asn Ala  
305 310

<210> 148

<211> 14507

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Met Leu Lys Pro Ser Gly Leu Pro Gly Ser Ser Ser Pro Thr Arg Ser

1                      5                      10                      15  
  
 Leu Met Thr Gly Ser Arg Ser Thr Lys Ala Thr Pro Glu Met Asp Ser  
                     20                      25                      30  
 Gly Leu Thr Gly Ala Thr Leu Ser Pro Lys Thr Ser Thr Gly Ala Ile  
                     35                      40                      45  
 Val Val Thr Glu His Thr Leu Pro Phe Thr Ser Pro Asp Lys Thr Leu  
                     50                      55                      60  
 Ala Ser Pro Thr Ser Ser Val Val Gly Arg Thr Thr Gln Ser Leu Gly  
 65                      70                      75                      80  
  
 Val Met Ser Ser Ala Leu Pro Glu Ser Thr Ser Arg Gly Met Thr His  
                     85                      90                      95  
 Ser Glu Gln Arg Thr Ser Pro Ser Leu Ser Pro Gln Val Asn Gly Thr  
                     100                      105                      110  
 Pro Ser Arg Asn Tyr Pro Ala Thr Ser Met Val Ser Gly Leu Ser Ser  
                     115                      120                      125  
 Pro Arg Thr Arg Thr Ser Ser Thr Glu Gly Asn Phe Thr Lys Glu Ala  
                     130                      135                      140  
  
 Ser Thr Tyr Thr Leu Thr Val Glu Thr Thr Ser Gly Pro Val Thr Glu  
 145                      150                      155                      160  
 Lys Tyr Thr Val Pro Thr Glu Thr Ser Thr Thr Glu Gly Asp Ser Thr  
                     165                      170                      175  
 Glu Thr Pro Trp Asp Thr Arg Tyr Ile Pro Val Lys Ile Thr Ser Pro  
                     180                      185                      190  
 Met Lys Thr Phe Ala Asp Ser Thr Ala Ser Lys Glu Asn Ala Pro Val  
                     195                      200                      205  
  
 Ser Met Thr Pro Ala Glu Thr Thr Val Thr Asp Ser His Thr Pro Gly  
                     210                      215                      220  
 Arg Thr Asn Pro Ser Phe Gly Thr Leu Tyr Ser Ser Phe Leu Asp Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Pro Lys Gly Thr Pro Asn Ser Arg Gly Glu Thr Ser Leu Glu Leu  
                     245                      250                      255

Ile Leu Ser Thr Thr Gly Tyr Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Gly Ser  
260 265 270

Ala Gly His Ser Arg Ile Ser Thr Ser Ala Pro Leu Ser Ser Ser Ala  
275 280 285

Ser Val Leu Asp Asn Lys Ile Ser Glu Thr Ser Ile Phe Ser Gly Gln  
290 295 300

Ser Leu Thr Ser Pro Leu Ser Pro Gly Val Pro Glu Ala Arg Ala Ser  
305 310 315 320

Thr Met Pro Asn Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met Thr Leu Ser Asn Ala  
325 330 335

Glu Thr Ser Ala Glu Arg Val Arg Ser Thr Ile Ser Ser Leu Gly Thr  
340 345 350

Pro Ser Ile Ser Thr Lys Gln Thr Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His  
355 360 365

Ala Phe Ala Glu Thr Met Asp Ile Pro Ser Thr His Ile Ala Lys Thr  
370 375 380

Leu Ala Ser Glu Trp Leu Gly Ser Pro Gly Thr Leu Gly Gly Thr Ser  
385 390 395 400

Thr Ser Ala Leu Thr Thr Thr Ser Pro Ser Thr Thr Leu Val Ser Glu  
405 410 415

Glu Thr Asn Thr His His Ser Thr Ser Gly Lys Glu Thr Glu Gly Thr  
420 425 430

Leu Asn Thr Ser Met Thr Pro Leu Glu Thr Ser Ala Pro Gly Glu Glu  
435 440 445

Ser Glu Met Thr Ala Thr Leu Val Pro Thr Leu Gly Phe Thr Thr Leu  
450 455 460

Asp Ser Lys Ile Arg Ser Pro Ser Gln Val Ser Ser Ser His Pro Thr  
465 470 475 480

Arg Glu Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Ser Gly Arg Gln Ser Ser Ser  
485 490 495

Thr Ala Ala His Gly Ser Ser Asp Ile Leu Arg Ala Thr Thr Ser Ser

500                      505                      510  
 Thr Ser Lys Ala Ser Ser Trp Thr Ser Glu Ser Thr Ala Gln Gln Phe  
 515                      520                      525  
  
 Ser Glu Pro Gln His Thr Gln Trp Val Glu Thr Ser Pro Ser Met Lys  
 530                      535                      540  
 Thr Glu Arg Pro Pro Ala Ser Thr Ser Val Ala Ala Pro Ile Thr Thr  
 545                      550                      555                      560  
 Ser Val Pro Ser Val Val Ser Gly Phe Thr Thr Leu Lys Thr Ser Ser  
 565                      570                      575  
 Thr Lys Gly Ile Trp Leu Glu Glu Thr Ser Ala Asp Thr Leu Ile Gly  
 580                      585                      590  
  
 Glu Ser Thr Ala Gly Pro Thr Thr His Gln Phe Ala Val Pro Thr Gly  
 595                      600                      605  
 Ile Ser Met Thr Gly Gly Ser Ser Thr Arg Gly Ser Gln Gly Thr Thr  
 610                      615                      620  
 His Leu Leu Thr Arg Ala Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser Ala Asp Leu  
 625                      630                      635                      640  
 Thr Leu Ala Thr Asn Gly Val Pro Val Ser Val Ser Pro Ala Val Ser  
 645                      650                      655  
  
 Lys Thr Ala Ala Gly Ser Ser Pro Pro Gly Gly Thr Lys Pro Ser Tyr  
 660                      665                      670  
 Thr Met Val Ser Ser Val Ile Pro Glu Thr Ser Ser Leu Gln Ser Ser  
 675                      680                      685  
 Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ser Leu Gly Leu Thr Pro Leu Asn Thr Arg  
 690                      695                      700  
 His Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Asp Ser Ala Gly His Thr Lys Ile  
 705                      710                      715                      720  
  
 Ser Thr Ser Ile Pro Leu Leu Ser Ser Ala Ser Val Leu Glu Asp Lys  
 725                      730                      735  
 Val Ser Ala Thr Ser Thr Phe Ser His His Lys Ala Thr Ser Ser Ile  
 740                      745                      750

Thr Thr Gly Thr Pro Glu Ile Ser Thr Lys Thr Lys Pro Ser Ser Ala  
755 760 765  
Val Leu Ser Ser Met Thr Leu Ser Asn Ala Ala Thr Ser Pro Glu Arg  
770 775 780

Val Arg Asn Ala Thr Ser Pro Leu Thr His Pro Ser Pro Ser Gly Glu  
785 790 795 800  
Glu Thr Ala Gly Ser Val Leu Thr Leu Ser Thr Ser Ala Glu Thr Thr  
805 810 815  
Asp Ser Pro Asn Ile His Pro Thr Gly Thr Leu Thr Ser Glu Ser Ser  
820 825 830  
Glu Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Pro Ser Val Ser Gly Val Lys Thr  
835 840 845

Thr Phe Ser Ser Ser Thr Pro Ser Thr His Leu Phe Thr Ser Gly Glu  
850 855 860  
Glu Thr Glu Glu Thr Ser Asn Pro Ser Val Ser Gln Pro Glu Thr Ser  
865 870 875 880  
Val Ser Arg Val Arg Thr Thr Leu Ala Ser Thr Ser Val Pro Thr Pro  
885 890 895  
Val Phe Pro Thr Met Asp Thr Trp Pro Thr Arg Ser Ala Gln Phe Ser  
900 905 910

Ser Ser His Leu Val Ser Glu Leu Arg Ala Thr Ser Ser Thr Ser Val  
915 920 925  
Thr Asn Ser Thr Gly Ser Ala Leu Pro Lys Ile Ser His Leu Thr Gly  
930 935 940  
Thr Ala Thr Met Ser Gln Thr Asn Arg Asp Thr Phe Asn Asp Ser Ala  
945 950 955 960  
Ala Pro Gln Ser Thr Thr Trp Pro Glu Thr Ser Pro Arg Phe Lys Thr  
965 970 975

Gly Leu Pro Ser Ala Thr Thr Thr Val Ser Thr Ser Ala Thr Ser Leu  
980 985 990  
Ser Ala Thr Val Met Val Ser Lys Phe Thr Ser Pro Ala Thr Ser Ser

995	1000	1005
Met Glu Ala Thr Ser Ile Arg	Glu Pro Ser Thr Thr	Ile Leu Thr
1010	1015	1020
Thr Glu Thr Thr Asn Gly Pro	Gly Ser Met Ala Val	Ala Ser Thr
1025	1030	1035
Asn Ile Pro Ile Gly Lys Gly	Tyr Ile Thr Glu Gly	Arg Leu Asp
1040	1045	1050
Thr Ser His Leu Pro Ile Gly	Thr Thr Ala Ser Ser	Glu Thr Ser
1055	1060	1065
Met Asp Phe Thr Met Ala Lys	Glu Ser Val Ser Met	Ser Val Ser
1070	1075	1080
Pro Ser Gln Ser Met Asp Ala	Ala Gly Ser Ser Thr	Pro Gly Arg
1085	1090	1095
Thr Ser Gln Phe Val Asp Thr	Phe Ser Asp Asp Val	Tyr His Leu
1100	1105	1110
Thr Ser Arg Glu Ile Thr Ile	Pro Arg Asp Gly Thr	Ser Ser Ala
1115	1120	1125
Leu Thr Pro Gln Met Thr Ala	Thr His Pro Pro Ser	Pro Asp Pro
1130	1135	1140
Gly Ser Ala Arg Ser Thr Trp	Leu Gly Ile Leu Ser	Ser Ser Pro
1145	1150	1155
Ser Ser Pro Thr Pro Lys Val	Thr Met Ser Ser Thr	Phe Ser Thr
1160	1165	1170
Gln Arg Val Thr Thr Ser Met	Ile Met Asp Thr Val	Glu Thr Ser
1175	1180	1185
Arg Trp Asn Met Pro Asn Leu	Pro Ser Thr Thr Ser	Leu Thr Pro
1190	1195	1200
Ser Asn Ile Pro Thr Ser Gly	Ala Ile Gly Lys Ser	Thr Leu Val
1205	1210	1215
Pro Leu Asp Thr Pro Ser Pro	Ala Thr Ser Leu Glu	Ala Ser Glu
1220	1225	1230



Gly Gly	Leu Pro Thr	Leu Ser	Thr Tyr Pro	Glu Ser	Thr Asn Thr
1235		1240		1245	
Pro Ser	Ile His Leu	Gly Ala	His Ala Ser	Ser Glu	Ser Pro Ser
1250		1255		1260	
Thr Ile	Lys Leu Thr	Met Ala	Ser Val Val	Lys Pro	Gly Ser Tyr
1265		1270		1275	
Thr Pro	Leu Thr Phe	Pro Ser	Ile Glu Thr	His Ile	His Val Ser
1280		1285		1290	
Thr Ala	Arg Met Ala	Tyr Ser	Ser Gly Ser	Ser Pro	Glu Met Thr
1295		1300		1305	
Ala Pro	Gly Glu Thr	Asn Thr	Gly Ser Thr	Trp Asp	Pro Thr Thr
1310		1315		1320	
Tyr Ile	Thr Thr Thr	Asp Pro	Lys Asp Thr	Ser Ser	Ala Gln Val
1325		1330		1335	
Ser Thr	Pro His Ser	Val Arg	Thr Leu Arg	Thr Thr	Glu Asn His
1340		1345		1350	
Pro Lys	Thr Glu Ser	Ala Thr	Pro Ala Ala	Tyr Ser	Gly Ser Pro
1355		1360		1365	
Lys Ile	Ser Ser Ser	Pro Asn	Leu Thr Ser	Pro Ala	Thr Lys Ala
1370		1375		1380	
Trp Thr	Ile Thr Asp	Thr Thr	Glu His Ser	Thr Gln	Leu His Tyr
1385		1390		1395	
Thr Lys	Leu Ala Glu	Lys Ser	Ser Gly Phe	Glu Thr	Gln Ser Ala
1400		1405		1410	
Pro Gly	Pro Val Ser	Val Val	Ile Pro Thr	Ser Pro	Thr Ile Gly
1415		1420		1425	
Ser Ser	Thr Leu Glu	Leu Thr	Ser Asp Val	Pro Gly	Glu Pro Leu
1430		1435		1440	
Val Leu	Ala Pro Ser	Glu Gln	Thr Thr Ile	Thr Leu	Pro Met Ala
1445		1450		1455	
Thr Trp	Leu Ser Thr	Ser Leu	Thr Glu Glu	Met Ala	Ser Thr Asp

1460	1465	1470
Leu Asp Ile Ser Ser Pro Ser	Ser Pro Met Ser Thr	Phe Ala Ile
1475	1480	1485
Phe Pro Pro Met Ser Thr Pro	Ser His Glu Leu Ser	Lys Ser Glu
1490	1495	1500
Ala Asp Thr Ser Ala Ile Arg	Asn Thr Asp Ser Thr	Thr Leu Asp
1505	1510	1515
Gln His Leu Gly Ile Arg Ser	Leu Gly Arg Thr Gly	Asp Leu Thr
1520	1525	1530
Thr Val Pro Ile Thr Pro Leu	Thr Thr Thr Trp Thr	Ser Val Ile
1535	1540	1545
Glu His Ser Thr Gln Ala Gln	Asp Thr Leu Ser Ala	Thr Met Ser
1550	1555	1560
Pro Thr His Val Thr Gln Ser	Leu Lys Asp Gln Thr	Ser Ile Pro
1565	1570	1575
Ala Ser Ala Ser Pro Ser His	Leu Thr Glu Val Tyr	Pro Glu Leu
1580	1585	1590
Gly Thr Gln Gly Arg Ser Ser	Ser Glu Ala Thr Thr	Phe Trp Lys
1595	1600	1605
Pro Ser Thr Asp Thr Leu Ser	Arg Glu Ile Glu Thr	Gly Pro Thr
1610	1615	1620
Asn Ile Gln Ser Thr Pro Pro	Met Asp Asn Thr Thr	Thr Gly Ser
1625	1630	1635
Ser Ser Ser Gly Val Thr Leu	Gly Ile Ala His Leu	Pro Ile Gly
1640	1645	1650
Thr Ser Ser Pro Ala Glu Thr	Ser Thr Asn Met Ala	Leu Glu Arg
1655	1660	1665
Arg Ser Ser Thr Ala Thr Val	Ser Met Ala Gly Thr	Met Gly Leu
1670	1675	1680
Leu Val Thr Ser Ala Pro Gly	Arg Ser Ile Ser Gln	Ser Leu Gly
1685	1690	1695

Arg Val	Ser Ser Val Leu Ser	Glu Ser Thr Thr Glu	Gly Val Thr
1700	1705	1710	
Asp Ser	Ser Lys Gly Ser Ser	Pro Arg Leu Asn Thr	Gln Gly Asn
1715	1720	1725	
Thr Ala	Leu Ser Ser Ser Leu	Glu Pro Ser Tyr Ala	Glu Gly Ser
1730	1735	1740	
Gln Met	Ser Thr Ser Ile Pro	Leu Thr Ser Ser Pro	Thr Thr Pro
1745	1750	1755	
Asp Val	Glu Phe Ile Gly Gly	Ser Thr Phe Trp Thr	Lys Glu Val
1760	1765	1770	
Thr Thr	Val Met Thr Ser Asp	Ile Ser Lys Ser Ser	Ala Arg Thr
1775	1780	1785	
Glu Ser	Ser Ser Ala Thr Leu	Met Ser Thr Ala Leu	Gly Ser Thr
1790	1795	1800	
Glu Asn	Thr Gly Lys Glu Lys	Leu Arg Thr Ala Ser	Met Asp Leu
1805	1810	1815	
Pro Ser	Pro Thr Pro Ser Met	Glu Val Thr Pro Trp	Ile Ser Leu
1820	1825	1830	
Thr Leu	Ser Asn Ala Pro Asn	Thr Thr Asp Ser Leu	Asp Leu Ser
1835	1840	1845	
His Gly	Val His Thr Ser Ser	Ala Gly Thr Leu Ala	Thr Asp Arg
1850	1855	1860	
Ser Leu	Asn Thr Gly Val Thr	Arg Ala Ser Arg Leu	Glu Asn Gly
1865	1870	1875	
Ser Asp	Thr Ser Ser Lys Ser	Leu Ser Met Gly Asn	Ser Thr His
1880	1885	1890	
Thr Ser	Met Thr Tyr Thr Glu	Lys Ser Glu Val Ser	Ser Ser Ile
1895	1900	1905	
His Pro	Arg Pro Glu Thr Ser	Ala Pro Gly Ala Glu	Thr Thr Leu
1910	1915	1920	
Thr Ser	Thr Pro Gly Asn Arg	Ala Ile Ser Leu Thr	Leu Pro Phe

1925	1930	1935
Ser Ser Ile Pro Val Glu Glu Val Ile Ser Thr Gly Ile Thr Ser		
1940	1945	1950
Gly Pro Asp Ile Asn Ser Ala Pro Met Thr His Ser Pro Ile Thr		
1955	1960	1965
Pro Pro Thr Ile Val Trp Thr Ser Thr Gly Thr Ile Glu Gln Ser		
1970	1975	1980
Thr Gln Pro Leu His Ala Val Ser Ser Glu Lys Val Ser Val Gln		
1985	1990	1995
Thr Gln Ser Thr Pro Tyr Val Asn Ser Val Ala Val Ser Ala Ser		
2000	2005	2010
Pro Thr His Glu Asn Ser Val Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ser Ser		
2015	2020	2025
Pro Tyr Ser Ser Ala Ser Leu Glu Ser Leu Asp Ser Thr Ile Ser		
2030	2035	2040
Arg Arg Asn Ala Ile Thr Ser Trp Leu Trp Asp Leu Thr Thr Ser		
2045	2050	2055
Leu Pro Thr Thr Thr Trp Pro Ser Thr Ser Leu Ser Glu Ala Leu		
2060	2065	2070
Ser Ser Gly His Ser Gly Val Ser Asn Pro Ser Ser Thr Thr Thr		
2075	2080	2085
Glu Phe Pro Leu Phe Ser Ala Ala Ser Thr Ser Ala Ala Lys Gln		
2090	2095	2100
Arg Asn Pro Glu Thr Glu Thr His Gly Pro Gln Asn Thr Ala Ala		
2105	2110	2115
Ser Thr Leu Asn Thr Asp Ala Ser Ser Val Thr Gly Leu Ser Glu		
2120	2125	2130
Thr Pro Val Gly Ala Ser Ile Ser Ser Glu Val Pro Leu Pro Met		
2135	2140	2145
Ala Ile Thr Ser Arg Ser Asp Val Ser Gly Leu Thr Ser Glu Ser		
2150	2155	2160

Thr Ala Asn Pro Ser Leu Gly Thr Ala Ser Ser Ala Gly Thr Lys  
2165 2170 2175

Leu Thr Arg Thr Ile Ser Leu Pro Thr Ser Glu Ser Leu Val Ser  
2180 2185 2190

Phe Arg Met Asn Lys Asp Pro Trp Thr Val Ser Ile Pro Leu Gly  
2195 2200 2205

Ser His Pro Thr Thr Asn Thr Glu Thr Ser Ile Pro Val Asn Ser  
2210 2215 2220

Ala Gly Pro Pro Gly Leu Ser Thr Val Ala Ser Asp Val Ile Asp  
2225 2230 2235

Thr Pro Ser Asp Gly Ala Glu Ser Ile Pro Thr Val Ser Phe Ser  
2240 2245 2250

Pro Ser Pro Asp Thr Glu Val Thr Thr Ile Ser His Phe Pro Glu  
2255 2260 2265

Lys Thr Thr His Ser Phe Arg Thr Ile Ser Ser Leu Thr His Glu  
2270 2275 2280

Leu Thr Ser Arg Val Thr Pro Ile Pro Gly Asp Trp Met Ser Ser  
2285 2290 2295

Ala Met Ser Thr Lys Pro Thr Gly Ala Ser Pro Ser Ile Thr Leu  
2300 2305 2310

Gly Glu Arg Arg Thr Ile Thr Ser Ala Ala Pro Thr Thr Ser Pro  
2315 2320 2325

Ile Val Leu Thr Ala Ser Phe Thr Glu Thr Ser Thr Val Ser Leu  
2330 2335 2340

Asp Asn Glu Thr Thr Val Lys Thr Ser Asp Ile Leu Asp Ala Arg  
2345 2350 2355

Lys Thr Asn Glu Leu Pro Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Asp Leu  
2360 2365 2370

Ile Asn Thr Ser Ile Ala Ser Ser Thr Met Asp Val Thr Lys Thr  
2375 2380 2385

Ala Ser Ile Ser Pro Thr Ser Ile Ser Gly Met Thr Ala Ser Ser

2390	2395	2400
Ser Pro Ser Leu Phe Ser Ser Asp Arg Pro Gln Val Pro Thr Ser		
2405	2410	2415
Thr Thr Glu Thr Asn Thr Ala Thr Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn		
2420	2425	2430
Thr Tyr Ser Leu Asp Gly Gly Ser Asn Val Gly Gly Thr Pro Ser		
2435	2440	2445
Thr Leu Pro Pro Phe Thr Ile Thr His Pro Val Glu Thr Ser Ser		
2450	2455	2460
Ala Leu Leu Ala Trp Ser Arg Pro Val Arg Thr Phe Ser Thr Met		
2465	2470	2475
Val Ser Thr Asp Thr Ala Ser Gly Glu Asn Pro Thr Ser Ser Asn		
2480	2485	2490
Ser Val Val Thr Ser Val Pro Ala Pro Gly Thr Trp Thr Ser Val		
2495	2500	2505
Gly Ser Thr Thr Asp Leu Pro Ala Met Gly Phe Leu Lys Thr Ser		
2510	2515	2520
Pro Ala Gly Glu Ala His Ser Leu Leu Ala Ser Thr Ile Glu Pro		
2525	2530	2535
Ala Thr Ala Phe Thr Pro His Leu Ser Ala Ala Val Val Thr Gly		
2540	2545	2550
Ser Ser Ala Thr Ser Glu Ala Ser Leu Leu Thr Thr Ser Glu Ser		
2555	2560	2565
Lys Ala Ile His Ser Ser Pro Gln Thr Pro Thr Thr Pro Thr Ser		
2570	2575	2580
Gly Ala Asn Trp Glu Thr Ser Ala Thr Pro Glu Ser Leu Leu Val		
2585	2590	2595
Val Thr Glu Thr Ser Asp Thr Thr Leu Thr Ser Lys Ile Leu Val		
2600	2605	2610
Thr Asp Thr Ile Leu Phe Ser Thr Val Ser Thr Pro Pro Ser Lys		
2615	2620	2625

Phe Pro Ser Thr Gly Thr Leu Ser Gly Ala Ser Phe Pro Thr Leu		
2630	2635	2640
Leu Pro Asp Thr Pro Ala Ile Pro Leu Thr Ala Thr Glu Pro Thr		
2645	2650	2655
Ser Ser Leu Ala Thr Ser Phe Asp Ser Thr Pro Leu Val Thr Ile		
2660	2665	2670
Ala Ser Asp Ser Leu Gly Thr Val Pro Glu Thr Thr Leu Thr Met		
2675	2680	2685
Ser Glu Thr Ser Asn Gly Asp Ala Leu Val Leu Lys Thr Val Ser		
2690	2695	2700
Asn Pro Asp Arg Ser Ile Pro Gly Ile Thr Ile Gln Gly Val Thr		
2705	2710	2715
Glu Ser Pro Leu His Pro Ser Ser Thr Ser Pro Ser Lys Ile Val		
2720	2725	2730
Ala Pro Arg Asn Thr Thr Tyr Glu Gly Ser Ile Thr Val Ala Leu		
2735	2740	2745
Ser Thr Leu Pro Ala Gly Thr Thr Gly Ser Leu Val Phe Ser Gln		
2750	2755	2760
Ser Ser Glu Asn Ser Glu Thr Thr Ala Leu Val Asp Ser Ser Ala		
2765	2770	2775
Gly Leu Glu Arg Ala Ser Val Met Pro Leu Thr Thr Gly Ser Gln		
2780	2785	2790
Gly Met Ala Ser Ser Gly Gly Ile Arg Ser Gly Ser Thr His Ser		
2795	2800	2805
Thr Gly Thr Lys Thr Phe Ser Ser Leu Pro Leu Thr Met Asn Pro		
2810	2815	2820
Gly Glu Val Thr Ala Met Ser Glu Ile Thr Thr Asn Arg Leu Thr		
2825	2830	2835
Ala Thr Gln Ser Thr Ala Pro Lys Gly Ile Pro Val Lys Pro Thr		
2840	2845	2850
Ser Ala Glu Ser Gly Leu Leu Thr Pro Val Ser Ala Ser Ser Ser		

2855	2860	2865
Pro Ser Lys Ala Phe Ala Ser	Leu Thr Thr Ala Pro	Pro Thr Trp
2870	2875	2880
Gly Ile Pro Gln Ser Thr Leu	Thr Phe Glu Phe Ser	Glu Val Pro
2885	2890	2895
Ser Leu Asp Thr Lys Ser Ala	Ser Leu Pro Thr Pro	Gly Gln Ser
2900	2905	2910
Leu Asn Thr Ile Pro Asp Ser	Asp Ala Ser Thr Ala	Ser Ser Ser
2915	2920	2925
Leu Ser Lys Ser Pro Glu Lys	Asn Pro Arg Ala Arg	Met Met Thr
2930	2935	2940
Ser Thr Lys Ala Ile Ser Ala	Ser Ser Phe Gln Ser	Thr Gly Phe
2945	2950	2955
Thr Glu Thr Pro Glu Gly Ser	Ala Ser Pro Ser Met	Ala Gly His
2960	2965	2970
Glu Pro Arg Val Pro Thr Ser	Gly Thr Gly Asp Pro	Arg Tyr Ala
2975	2980	2985
Ser Glu Ser Met Ser Tyr Pro	Asp Pro Ser Lys Ala	Ser Ser Ala
2990	2995	3000
Met Thr Ser Thr Ser Leu Ala	Ser Lys Leu Thr Thr	Leu Phe Ser
3005	3010	3015
Thr Gly Gln Ala Ala Arg Ser	Gly Ser Ser Ser Ser	Pro Ile Ser
3020	3025	3030
Leu Ser Thr Glu Lys Glu Thr	Ser Phe Leu Ser Pro	Thr Ala Ser
3035	3040	3045
Thr Ser Arg Lys Thr Ser Leu	Phe Leu Gly Pro Ser	Met Ala Arg
3050	3055	3060
Gln Pro Asn Ile Leu Val His	Leu Gln Thr Ser Ala	Leu Thr Leu
3065	3070	3075
Ser Pro Thr Ser Thr Leu Asn	Met Ser Gln Glu Glu	Pro Pro Glu
3080	3085	3090



Leu Thr Ser Ser Gln Thr Ile Ala Glu Glu Glu Gly Thr Thr Ala		
3095	3100	3105
Glu Thr Gln Thr Leu Thr Phe Thr Pro Ser Glu Thr Pro Thr Ser		
3110	3115	3120
Leu Leu Pro Val Ser Ser Pro Thr Glu Pro Thr Ala Arg Arg Lys		
3125	3130	3135
Ser Ser Pro Glu Thr Trp Ala Ser Ser Ile Ser Val Pro Ala Lys		
3140	3145	3150
Thr Ser Leu Val Glu Thr Thr Asp Gly Thr Leu Val Thr Thr Ile		
3155	3160	3165
Lys Met Ser Ser Gln Ala Ala Gln Gly Asn Ser Thr Trp Pro Ala		
3170	3175	3180
Pro Ala Glu Glu Thr Gly Ser Ser Pro Ala Gly Thr Ser Pro Gly		
3185	3190	3195
Ser Pro Glu Met Ser Thr Thr Leu Lys Ile Met Ser Ser Lys Glu		
3200	3205	3210
Pro Ser Ile Ser Pro Glu Ile Arg Ser Thr Val Arg Asn Ser Pro		
3215	3220	3225
Trp Lys Thr Pro Glu Thr Thr Val Pro Met Glu Thr Thr Val Glu		
3230	3235	3240
Pro Val Thr Leu Gln Ser Thr Ala Leu Gly Ser Gly Ser Thr Ser		
3245	3250	3255
Ile Ser His Leu Pro Thr Gly Thr Thr Ser Pro Thr Lys Ser Pro		
3260	3265	3270
Thr Glu Asn Met Leu Ala Thr Glu Arg Val Ser Leu Ser Pro Ser		
3275	3280	3285
Pro Pro Glu Ala Trp Thr Asn Leu Tyr Ser Gly Thr Pro Gly Gly		
3290	3295	3300
Thr Arg Gln Ser Leu Ala Thr Met Ser Ser Val Ser Leu Glu Ser		
3305	3310	3315
Pro Thr Ala Arg Ser Ile Thr Gly Thr Gly Gln Gln Ser Ser Pro		

3320	3325	3330
Glu Leu Val Ser Lys Thr Thr	Gly Met Glu Phe Ser	Met Trp His
3335	3340	3345
Gly Ser Thr Gly Gly Thr Thr	Gly Asp Thr His Val	Ser Leu Ser
3350	3355	3360
Thr Ser Ser Asn Ile Leu Glu	Asp Pro Val Thr Ser	Pro Asn Ser
3365	3370	3375
Val Ser Ser Leu Thr Asp Lys	Ser Lys His Lys Thr	Glu Thr Trp
3380	3385	3390
Val Ser Thr Thr Ala Ile Pro	Ser Thr Val Leu Asn	Asn Lys Ile
3395	3400	3405
Met Ala Ala Glu Gln Gln Thr	Ser Arg Ser Val Asp	Glu Ala Tyr
3410	3415	3420
Ser Ser Thr Ser Ser Trp Ser	Asp Gln Thr Ser Gly	Ser Asp Ile
3425	3430	3435
Thr Leu Gly Ala Ser Pro Asp	Val Thr Asn Thr Leu	Tyr Ile Thr
3440	3445	3450
Ser Thr Ala Gln Thr Thr Ser	Leu Val Ser Leu Pro	Ser Gly Asp
3455	3460	3465
Gln Gly Ile Thr Ser Leu Thr	Asn Pro Ser Gly Gly	Lys Thr Ser
3470	3475	3480
Ser Ala Ser Ser Val Thr Ser	Pro Ser Ile Gly Leu	Glu Thr Leu
3485	3490	3495
Arg Ala Asn Val Ser Ala Val	Lys Ser Asp Ile Ala	Pro Thr Ala
3500	3505	3510
Gly His Leu Ser Gln Thr Ser	Ser Pro Ala Glu Val	Ser Ile Leu
3515	3520	3525
Asp Val Thr Thr Ala Pro Thr	Pro Gly Ile Ser Thr	Thr Ile Thr
3530	3535	3540
Thr Met Gly Thr Asn Ser Ile	Ser Thr Thr Thr Pro	Asn Pro Glu
3545	3550	3555

Val Gly Met Ser Thr Met Asp Ser Thr Pro Ala Thr Glu Arg Arg		
3560	3565	3570
Thr Thr Ser Thr Glu His Pro Ser Thr Trp Ser Ser Thr Ala Ala		
3575	3580	3585
Ser Asp Ser Trp Thr Val Thr Asp Met Thr Ser Asn Leu Lys Val		
3590	3595	3600
Ala Arg Ser Pro Gly Thr Ile Ser Thr Met His Thr Thr Ser Phe		
3605	3610	3615
Leu Ala Ser Ser Thr Glu Leu Asp Ser Met Ser Thr Pro His Gly		
3620	3625	3630
Arg Ile Thr Val Ile Gly Thr Ser Leu Val Thr Pro Ser Ser Asp		
3635	3640	3645
Ala Ser Ala Val Lys Thr Glu Thr Ser Thr Ser Glu Arg Thr Leu		
3650	3655	3660
Ser Pro Ser Asp Thr Thr Ala Ser Thr Pro Ile Ser Thr Phe Ser		
3665	3670	3675
Arg Val Gln Arg Met Ser Ile Ser Val Pro Asp Ile Leu Ser Thr		
3680	3685	3690
Ser Trp Thr Pro Ser Ser Thr Glu Ala Glu Asp Val Pro Val Ser		
3695	3700	3705
Met Val Ser Thr Asp His Ala Ser Thr Lys Thr Asp Pro Asn Thr		
3710	3715	3720
Pro Leu Ser Thr Phe Leu Phe Asp Ser Leu Ser Thr Leu Asp Trp		
3725	3730	3735
Asp Thr Gly Arg Ser Leu Ser Ser Ala Thr Ala Thr Thr Ser Ala		
3740	3745	3750
Pro Gln Gly Ala Thr Thr Pro Gln Glu Leu Thr Leu Glu Thr Met		
3755	3760	3765
Ile Ser Pro Ala Thr Ser Gln Leu Pro Phe Ser Ile Gly His Ile		
3770	3775	3780
Thr Ser Ala Val Thr Pro Ala Ala Met Ala Arg Ser Ser Gly Val		

3785	3790	3795
Thr Phe Ser Arg Pro Asp Pro Thr Ser Lys Lys Ala Glu Gln Thr		
3800	3805	3810
Ser Thr Gln Leu Pro Thr Thr Thr Ser Ala His Pro Gly Gln Val		
3815	3820	3825
Pro Arg Ser Ala Ala Thr Thr Leu Asp Val Ile Pro His Thr Ala		
3830	3835	3840
Lys Thr Pro Asp Ala Thr Phe Gln Arg Gln Gly Gln Thr Ala Leu		
3845	3850	3855
Thr Thr Glu Ala Arg Ala Thr Ser Asp Ser Trp Asn Glu Lys Glu		
3860	3865	3870
Lys Ser Thr Pro Ser Ala Pro Trp Ile Thr Glu Met Met Asn Ser		
3875	3880	3885
Val Ser Glu Asp Thr Ile Lys Glu Val Thr Ser Ser Ser Ser Val		
3890	3895	3900
Leu Arg Thr Leu Asn Thr Leu Asp Ile Asn Leu Glu Ser Gly Thr		
3905	3910	3915
Thr Ser Ser Pro Ser Trp Lys Ser Ser Pro Tyr Glu Arg Ile Ala		
3920	3925	3930
Pro Ser Glu Ser Thr Thr Asp Lys Glu Ala Ile His Pro Ser Thr		
3935	3940	3945
Asn Thr Val Glu Thr Thr Gly Trp Val Thr Ser Ser Glu His Ala		
3950	3955	3960
Ser His Ser Thr Ile Pro Ala His Ser Ala Ser Ser Lys Leu Thr		
3965	3970	3975
Ser Pro Val Val Thr Thr Ser Thr Arg Glu Gln Ala Ile Val Ser		
3980	3985	3990
Met Ser Thr Thr Thr Trp Pro Glu Ser Thr Arg Ala Arg Thr Glu		
3995	4000	4005
Pro Asn Ser Phe Leu Thr Ile Glu Leu Arg Asp Val Ser Pro Tyr		
4010	4015	4020

Met Asp Thr Ser Ser Thr Thr	Gln Thr Ser Ile Ile	Ser Ser Pro
4025	4030	4035
Gly Ser Thr Ala Ile Thr Lys	Gly Pro Arg Thr Glu	Ile Thr Ser
4040	4045	4050
Ser Lys Arg Ile Ser Ser Ser	Phe Leu Ala Gln Ser	Met Arg Ser
4055	4060	4065
Ser Asp Ser Pro Ser Glu Ala	Ile Thr Arg Leu Ser	Asn Phe Pro
4070	4075	4080
Ala Met Thr Glu Ser Gly Gly	Met Ile Leu Ala Met	Gln Thr Ser
4085	4090	4095
Pro Pro Gly Ala Thr Ser Leu	Ser Ala Pro Thr Leu	Asp Thr Ser
4100	4105	4110
Ala Thr Ala Ser Trp Thr Gly	Thr Pro Leu Ala Thr	Thr Gln Arg
4115	4120	4125
Phe Thr Tyr Ser Glu Lys Thr	Thr Leu Phe Ser Lys	Gly Pro Glu
4130	4135	4140
Asp Thr Ser Gln Pro Ser Pro	Pro Ser Val Glu Glu	Thr Ser Ser
4145	4150	4155
Ser Ser Ser Leu Val Pro Ile	His Ala Thr Thr Ser	Pro Ser Asn
4160	4165	4170
Ile Leu Leu Thr Ser Gln Gly	His Ser Pro Ser Ser	Thr Pro Pro
4175	4180	4185
Val Thr Ser Val Phe Leu Ser	Glu Thr Ser Gly Leu	Gly Lys Thr
4190	4195	4200
Thr Asp Met Ser Arg Ile Ser	Leu Glu Pro Gly Thr	Ser Leu Pro
4205	4210	4215
Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ala	Gly Glu Ala Leu Ser	Thr Tyr Glu
4220	4225	4230
Ala Ser Arg Asp Thr Lys Ala	Ile His His Ser Ala	Asp Thr Ala
4235	4240	4245
Val Thr Asn Met Glu Ala Thr	Ser Ser Glu Tyr Ser	Pro Ile Pro

4250                      4255                      4260  
 Gly His Thr Lys Pro Ser Lys Ala Thr Ser Pro Leu Val Thr Ser  
 4265                      4270                      4275

His Ile Met Gly Asp Ile Thr Ser Ser Thr Ser Val Phe Gly Ser  
 4280                      4285                      4290  
 Ser Glu Thr Thr Glu Ile Glu Thr Val Ser Ser Val Asn Gln Gly  
 4295                      4300                      4305  
 Leu Gln Glu Arg Ser Thr Ser Gln Val Ala Ser Ser Ala Thr Glu  
 4310                      4315                      4320  
 Thr Ser Thr Val Ile Thr His Val Ser Ser Gly Asp Ala Thr Thr  
 4325                      4330                      4335

His Val Thr Lys Thr Gln Ala Thr Phe Ser Ser Gly Thr Ser Ile  
 4340                      4345                      4350  
 Ser Ser Pro His Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe Thr Asp  
 4355                      4360                      4365  
 Val Ser Thr Asn Pro Ser Thr Ser Leu Ile Met Thr Glu Ser Ser  
 4370                      4375                      4380  
 Gly Val Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro Thr Gly Ala Ala Thr  
 4385                      4390                      4395

Gln Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Thr Met Pro Tyr Leu Thr  
 4400                      4405                      4410  
 Glu Thr Pro Leu Ala Val Thr Pro Asp Phe Met Gln Ser Glu Lys  
 4415                      4420                      4425  
 Thr Thr Leu Ile Ser Lys Gly Pro Lys Asp Val Ser Trp Thr Ser  
 4430                      4435                      4440  
 Pro Pro Ser Val Ala Glu Thr Ser Tyr Pro Ser Ser Leu Thr Pro  
 4445                      4450                      4455

Phe Leu Val Thr Thr Ile Pro Pro Ala Thr Ser Thr Leu Gln Gly  
 4460                      4465                      4470  
 Gln His Thr Ser Ser Pro Val Ser Ala Thr Ser Val Leu Thr Ser  
 4475                      4480                      4485

Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Asn Thr Ser Met Glu Pro		
4490	4495	4500
Val Thr Asn Ser Pro Gln Asn Leu Asn Asn Pro Ser Asn Glu Ile		
4505	4510	4515
Leu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Thr Asp Ile Glu Thr Ile His Pro		
4520	4525	4530
Ser Ile Asn Lys Ala Val Thr Asn Met Gly Thr Ala Ser Ser Ala		
4535	4540	4545
His Val Leu His Ser Thr Leu Pro Val Ser Ser Glu Pro Ser Thr		
4550	4555	4560
Ala Thr Ser Pro Met Val Pro Ala Ser Ser Met Gly Asp Ala Leu		
4565	4570	4575
Ala Ser Ile Ser Ile Pro Gly Ser Glu Thr Thr Asp Ile Glu Gly		
4580	4585	4590
Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ala Gly Arg Lys Glu Asn Ser Thr		
4595	4600	4605
Leu Gln Glu Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser Asn Ile Ile Leu Ser		
4610	4615	4620
Asn Val Ser Val Gly Ala Ile Thr Glu Ala Thr Lys Met Glu Val		
4625	4630	4635
Pro Ser Phe Asp Ala Thr Phe Ile Pro Thr Pro Ala Gln Ser Thr		
4640	4645	4650
Lys Phe Pro Asp Ile Phe Ser Val Ala Ser Ser Arg Leu Ser Asn		
4655	4660	4665
Ser Pro Pro Met Thr Ile Ser Thr His Met Thr Thr Thr Gln Thr		
4670	4675	4680
Gly Ser Ser Gly Ala Thr Ser Lys Ile Pro Leu Ala Leu Asp Thr		
4685	4690	4695
Ser Thr Leu Glu Thr Ser Ala Gly Thr Pro Ser Val Val Thr Glu		
4700	4705	4710
Gly Phe Ala His Ser Lys Ile Thr Thr Ala Met Asn Asn Asp Val		

4715	4720	4725
Lys Asp Val Ser Gln Thr Asn Pro Pro Phe Gln Asp Glu Ala Ser		
4730	4735	4740
Ser Pro Ser Ser Gln Ala Pro Val Leu Val Thr Thr Leu Pro Ser		
4745	4750	4755
Ser Val Ala Phe Thr Pro Gln Trp His Ser Thr Ser Ser Pro Val		
4760	4765	4770
Ser Met Ser Ser Val Leu Thr Ser Ser Leu Val Lys Thr Ala Gly		
4775	4780	4785
Lys Val Asp Thr Ser Leu Glu Thr Val Thr Ser Ser Pro Gln Ser		
4790	4795	4800
Met Ser Asn Thr Leu Asp Asp Ile Ser Val Thr Ser Ala Ala Thr		
4805	4810	4815
Thr Asp Ile Glu Thr Thr His Pro Ser Ile Asn Thr Val Val Thr		
4820	4825	4830
Asn Val Gly Thr Thr Gly Ser Ala Phe Glu Ser His Ser Thr Val		
4835	4840	4845
Ser Ala Tyr Pro Glu Pro Ser Lys Val Thr Ser Pro Asn Val Thr		
4850	4855	4860
Thr Ser Thr Met Glu Asp Thr Thr Ile Ser Arg Ser Ile Pro Lys		
4865	4870	4875
Ser Ser Lys Thr Thr Arg Thr Glu Thr Glu Thr Thr Ser Ser Leu		
4880	4885	4890
Thr Pro Lys Leu Arg Glu Thr Ser Ile Ser Gln Glu Ile Thr Ser		
4895	4900	4905
Ser Thr Glu Thr Ser Thr Val Pro Tyr Lys Glu Leu Thr Gly Ala		
4910	4915	4920
Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Asp Val Thr Ser Ser Ser Ser Thr		
4925	4930	4935
Ser Phe Pro Gly Pro Asp Gln Ser Thr Val Ser Leu Asp Ile Ser		
4940	4945	4950



Thr	Glu	Thr	Asn	Thr	Arg	Leu	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Met	Thr	Glu
4955			4960			4965								
Ser	Ala	Glu	Ile	Thr	Ile	Thr	Thr	Gln	Thr	Gly	Pro	His	Gly	Ala
4970			4975			4980								
Thr	Ser	Gln	Asp	Thr	Phe	Thr	Met	Asp	Pro	Ser	Asn	Thr	Thr	Pro
4985			4990			4995								
Gln	Ala	Gly	Ile	His	Ser	Ala	Met	Thr	His	Gly	Phe	Ser	Gln	Leu
5000			5005			5010								
Asp	Val	Thr	Thr	Leu	Met	Ser	Arg	Ile	Pro	Gln	Asp	Val	Ser	Trp
5015			5020			5025								
Thr	Ser	Pro	Pro	Ser	Val	Asp	Lys	Thr	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Phe
5030			5035			5040								
Leu	Ser	Ser	Pro	Ala	Met	Thr	Thr	Pro	Ser	Leu	Ile	Ser	Ser	Thr
5045			5050			5055								
Leu	Pro	Glu	Asp	Lys	Leu	Ser	Ser	Pro	Met	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr
5060			5065			5070								
Ser	Gly	Leu	Val	Lys	Ile	Thr	Asp	Ile	Leu	Arg	Thr	Arg	Leu	Glu
5075			5080			5085								
Pro	Val	Thr	Ser	Ser	Leu	Pro	Asn	Phe	Ser	Ser	Thr	Ser	Asp	Lys
5090			5095			5100								
Ile	Leu	Ala	Thr	Ser	Lys	Asp	Ser	Lys	Asp	Thr	Lys	Glu	Ile	Phe
5105			5110			5115								
Pro	Ser	Ile	Asn	Thr	Glu	Glu	Thr	Asn	Val	Lys	Ala	Asn	Asn	Ser
5120			5125			5130								
Gly	His	Glu	Ser	His	Ser	Pro	Ala	Leu	Ala	Asp	Ser	Glu	Thr	Pro
5135			5140			5145								
Lys	Ala	Thr	Thr	Gln	Met	Val	Ile	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Asp	Pro
5150			5155			5160								
Ala	Pro	Ser	Thr	Ser	Met	Pro	Val	His	Gly	Ser	Ser	Glu	Thr	Thr
5165			5170			5175								
Asn	Ile	Lys	Arg	Glu	Pro	Thr	Tyr	Phe	Leu	Thr	Pro	Arg	Leu	Arg

5180	5185	5190
Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu	Ser Ser Phe Pro Thr	Asp Thr Ser
5195	5200	5205
Phe Leu Leu Ser Lys Val Pro	Thr Gly Thr Ile Thr	Glu Val Ser
5210	5215	5220
Ser Thr Gly Val Asn Ser Ser	Ser Lys Ile Ser Thr	Pro Asp His
5225	5230	5235
Asp Lys Ser Thr Val Pro Pro	Asp Thr Phe Thr Gly	Glu Ile Pro
5240	5245	5250
Arg Val Phe Thr Ser Ser Ile	Lys Thr Lys Ser Ala	Glu Met Thr
5255	5260	5265
Ile Thr Thr Gln Ala Ser Pro	Pro Glu Ser Ala Ser	His Ser Thr
5270	5275	5280
Leu Pro Leu Asp Thr Ser Thr	Thr Leu Ser Gln Gly	Gly Thr His
5285	5290	5295
Ser Thr Val Thr Gln Gly Phe	Pro Tyr Ser Glu Val	Thr Thr Leu
5300	5305	5310
Met Gly Met Gly Pro Gly Asn	Val Ser Trp Met Thr	Thr Pro Pro
5315	5320	5325
Val Glu Glu Thr Ser Ser Val	Ser Ser Leu Met Ser	Ser Pro Ala
5330	5335	5340
Met Thr Ser Pro Ser Pro Val	Ser Ser Thr Ser Pro	Gln Ser Ile
5345	5350	5355
Pro Ser Ser Pro Leu Pro Val	Thr Ala Leu Pro Thr	Ser Val Leu
5360	5365	5370
Val Thr Thr Thr Asp Val Leu	Gly Thr Thr Ser Pro	Glu Ser Val
5375	5380	5385
Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu	Ser Ser Ile Thr His	Glu Arg Pro
5390	5395	5400
Ala Thr Tyr Lys Asp Thr Ala	His Thr Glu Ala Ala	Met His His
5405	5410	5415

Ser Thr Asn Thr Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Ser Gly Ser Gly		
5420	5425	5430
His Lys Ser Gln Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Ser Lys		
5435	5440	5445
Ala Thr Pro Leu Met Ser Thr Thr Ser Thr Leu Gly Asp Thr Ser		
5450	5455	5460
Val Ser Thr Ser Thr Pro Asn Ile Ser Gln Thr Asn Gln Ile Gln		
5465	5470	5475
Thr Glu Pro Thr Ala Ser Leu Ser Pro Arg Leu Arg Glu Ser Ser		
5480	5485	5490
Thr Ser Glu Lys Thr Ser Ser Thr Thr Glu Thr Asn Thr Ala Phe		
5495	5500	5505
Ser Tyr Val Pro Thr Gly Ala Ile Thr Gln Ala Ser Arg Thr Glu		
5510	5515	5520
Ile Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Ser Asp Leu Asp Arg Pro Thr		
5525	5530	5535
Ile Ala Pro Asp Ile Ser Thr Gly Met Ile Thr Arg Leu Phe Thr		
5540	5545	5550
Ser Pro Ile Met Thr Lys Ser Ala Glu Met Thr Val Thr Thr Gln		
5555	5560	5565
Thr Thr Thr Pro Gly Ala Thr Ser Gln Gly Ile Leu Pro Trp Asp		
5570	5575	5580
Thr Ser Thr Thr Leu Phe Gln Gly Gly Thr His Ser Thr Val Ser		
5585	5590	5595
Gln Gly Phe Pro His Ser Glu Ile Thr Thr Leu Arg Ser Arg Thr		
5600	5605	5610
Pro Gly Asp Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro Val Glu Glu Thr		
5615	5620	5625
Ser Ser Gly Phe Ser Leu Met Ser Pro Ser Met Thr Ser Pro Ser		
5630	5635	5640
Pro Val Ser Ser Thr Ser Pro Glu Ser Ile Pro Ser Ser Pro Leu		

5645	5650	5655
Pro Val Thr Ala Leu Leu Thr	Ser Val Leu Val Thr	Thr Thr Asn
5660	5665	5670
Val Leu Gly Thr Thr Ser Pro	Glu Pro Val Thr Ser	Ser Pro Pro
5675	5680	5685
Asn Leu Ser Ser Pro Thr Gln	Glu Arg Leu Thr Thr	Tyr Lys Asp
5690	5695	5700
Thr Ala His Thr Glu Ala Met	His Ala Ser Met His	Thr Asn Thr
5705	5710	5715
Ala Val Ala Asn Val Gly Thr	Ser Ile Ser Gly His	Glu Ser Gln
5720	5725	5730
Ser Ser Val Pro Ala Asp Ser	His Thr Ser Lys Ala	Thr Ser Pro
5735	5740	5745
Met Gly Ile Thr Phe Ala Met	Gly Asp Thr Ser Val	Ser Thr Ser
5750	5755	5760
Thr Pro Ala Phe Phe Glu Thr	Arg Ile Gln Thr Glu	Ser Thr Ser
5765	5770	5775
Ser Leu Ile Pro Gly Leu Arg	Asp Thr Arg Thr Ser	Glu Glu Ile
5780	5785	5790
Asn Thr Val Thr Glu Thr Ser	Thr Val Leu Ser Glu	Val Pro Thr
5795	5800	5805
Thr Thr Thr Thr Glu Val Ser	Arg Thr Glu Val Ile	Thr Ser Ser
5810	5815	5820
Arg Thr Thr Ile Ser Gly Pro	Asp His Ser Lys Met	Ser Pro Tyr
5825	5830	5835
Ile Ser Thr Glu Thr Ile Thr	Arg Leu Ser Thr Phe	Pro Phe Val
5840	5845	5850
Thr Gly Ser Thr Glu Met Ala	Ile Thr Asn Gln Thr	Gly Pro Ile
5855	5860	5865
Gly Thr Ile Ser Gln Ala Thr	Leu Thr Leu Asp Thr	Ser Ser Thr
5870	5875	5880

Ala Ser Trp Glu Gly Thr His	Ser Pro Val Thr Gln	Arg Phe Pro
5885	5890	5895
His Ser Glu Glu Thr Thr Thr	Met Ser Arg Ser Thr	Lys Gly Val
5900	5905	5910
Ser Trp Gln Ser Pro Pro Ser	Val Glu Glu Thr Ser	Ser Pro Ser
5915	5920	5925
Ser Pro Val Pro Leu Pro Ala	Ile Thr Ser His Ser	Ser Leu Tyr
5930	5935	5940
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser	Pro Thr Ser Ala Leu	Pro Val Thr
5945	5950	5955
Ser Leu Leu Thr Ser Gly Arg	Arg Lys Thr Ile Asp	Met Leu Asp
5960	5965	5970
Thr His Ser Glu Leu Val Thr	Ser Ser Leu Pro Ser	Ala Ser Ser
5975	5980	5985
Phe Ser Gly Glu Ile Leu Thr	Ser Glu Ala Ser Thr	Asn Thr Glu
5990	5995	6000
Thr Ile His Phe Ser Glu Asn	Thr Ala Glu Thr Asn	Met Gly Thr
6005	6010	6015
Thr Asn Ser Met His Lys Leu	His Ser Ser Val Ser	Ile His Ser
6020	6025	6030
Gln Pro Ser Gly His Thr Pro	Pro Lys Val Thr Gly	Ser Met Met
6035	6040	6045
Glu Asp Ala Ile Val Ser Thr	Ser Thr Pro Gly Ser	Pro Glu Thr
6050	6055	6060
Lys Asn Val Asp Arg Asp Ser	Thr Ser Pro Leu Thr	Pro Glu Leu
6065	6070	6075
Lys Glu Asp Ser Thr Ala Leu	Val Met Asn Ser Thr	Thr Glu Ser
6080	6085	6090
Asn Thr Val Phe Ser Ser Val	Ser Leu Asp Ala Ala	Thr Glu Val
6095	6100	6105
Ser Arg Ala Glu Val Thr Tyr	Tyr Asp Pro Thr Phe	Met Pro Ala

6110	6115	6120
Ser Ala Gln Ser Thr Lys Ser	Pro Asp Ile Ser Pro	Glu Ala Ser
6125	6130	6135
Ser Ser His Ser Asn Ser Pro	Pro Leu Thr Ile Ser	Thr His Lys
6140	6145	6150
Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly	Pro Ser Gly Val Thr	Ser Leu Gly
6155	6160	6165
Gln Leu Thr Leu Asp Thr Ser	Thr Ile Ala Thr Ser	Ala Gly Thr
6170	6175	6180
Pro Ser Ala Arg Thr Gln Asp	Phe Val Asp Ser Glu	Thr Thr Ser
6185	6190	6195
Val Met Asn Asn Asp Leu Asn	Asp Val Leu Lys Thr	Ser Pro Phe
6200	6205	6210
Ser Ala Glu Glu Ala Asn Ser	Leu Ser Ser Gln Ala	Pro Leu Leu
6215	6220	6225
Val Thr Thr Ser Pro Ser Pro	Val Thr Ser Thr Leu	Gln Glu His
6230	6235	6240
Ser Thr Ser Ser Leu Val Ser	Val Thr Ser Val Pro	Thr Pro Thr
6245	6250	6255
Leu Ala Lys Ile Thr Asp Met	Asp Thr Asn Leu Glu	Pro Val Thr
6260	6265	6270
Arg Ser Pro Gln Asn Leu Arg	Asn Thr Leu Ala Thr	Ser Glu Ala
6275	6280	6285
Thr Thr Asp Thr His Thr Met	His Pro Ser Ile Asn	Thr Ala Val
6290	6295	6300
Ala Asn Val Gly Thr Thr Ser	Ser Pro Asn Glu Phe	Tyr Phe Thr
6305	6310	6315
Val Ser Pro Asp Ser Asp Pro	Tyr Lys Ala Thr Ser	Ala Val Val
6320	6325	6330
Ile Thr Ser Thr Ser Gly Asp	Ser Ile Val Ser Thr	Ser Met Pro
6335	6340	6345

Arg Ser Ser Ala Met Lys Lys Ile Glu Ser Glu Thr Thr Phe Ser		
6350	6355	6360
Leu Ile Phe Arg Leu Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Lys Ile Gly		
6365	6370	6375
Ser Ser Ser Asp Thr Ser Thr Val Phe Asp Lys Ala Phe Thr Ala		
6380	6385	6390
Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Leu Thr Ser Ser Ser Arg		
6395	6400	6405
Thr Ser Ile Gln Gly Thr Glu Lys Pro Thr Met Ser Pro Asp Thr		
6410	6415	6420
Ser Thr Arg Ser Val Thr Met Leu Ser Thr Phe Ala Gly Leu Thr		
6425	6430	6435
Lys Ser Glu Glu Arg Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly Pro His Arg		
6440	6445	6450
Ala Thr Ser Gln Gly Thr Leu Thr Trp Asp Thr Ser Ile Thr Thr		
6455	6460	6465
Ser Gln Ala Gly Thr His Ser Ala Met Thr His Gly Phe Ser Gln		
6470	6475	6480
Leu Asp Leu Ser Thr Leu Thr Ser Arg Val Pro Glu Tyr Ile Ser		
6485	6490	6495
Gly Thr Ser Pro Pro Ser Val Glu Lys Thr Ser Ser Ser Ser Ser		
6500	6505	6510
Leu Leu Ser Leu Pro Ala Ile Thr Ser Pro Ser Pro Val Pro Thr		
6515	6520	6525
Thr Leu Pro Glu Ser Arg Pro Ser Ser Pro Val His Leu Thr Ser		
6530	6535	6540
Leu Pro Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Ala Ser		
6545	6550	6555
Val Ala Ser Leu Pro Pro Asn Leu Gly Ser Thr Ser His Lys Ile		
6560	6565	6570
Pro Thr Thr Ser Glu Asp Ile Lys Asp Thr Glu Lys Met Tyr Pro		

6575	6580	6585
Ser Thr Asn Ile Ala Val Thr	Asn Val Gly Thr Thr	Thr Ser Glu
6590	6595	6600
Lys Glu Ser Tyr Ser Ser Val	Pro Ala Tyr Ser Glu	Pro Pro Lys
6605	6610	6615
Val Thr Ser Pro Met Val Thr	Ser Phe Asn Ile Arg	Asp Thr Ile
6620	6625	6630
Val Ser Thr Ser Met Pro Gly	Ser Ser Glu Ile Thr	Arg Ile Glu
6635	6640	6645
Met Glu Ser Thr Phe Ser Leu	Ala His Gly Leu Lys	Gly Thr Ser
6650	6655	6660
Thr Ser Gln Asp Pro Ile Val	Ser Thr Glu Lys Ser	Ala Val Leu
6665	6670	6675
His Lys Leu Thr Thr Gly Ala	Thr Glu Thr Ser Arg	Thr Glu Val
6680	6685	6690
Ala Ser Ser Arg Arg Thr Ser	Ile Pro Gly Pro Asp	His Ser Thr
6695	6700	6705
Glu Ser Pro Asp Ile Ser Thr	Glu Val Ile Pro Ser	Leu Pro Ile
6710	6715	6720
Ser Leu Gly Ile Thr Glu Ser	Ser Asn Met Thr Ile	Ile Thr Arg
6725	6730	6735
Thr Gly Pro Pro Leu Gly Ser	Thr Ser Gln Gly Thr	Phe Thr Leu
6740	6745	6750
Asp Thr Pro Thr Thr Ser Ser	Arg Ala Gly Thr His	Ser Met Ala
6755	6760	6765
Thr Gln Glu Phe Pro His Ser	Glu Met Thr Thr Val	Met Asn Lys
6770	6775	6780
Asp Pro Glu Ile Leu Ser Trp	Thr Ile Pro Pro Ser	Ile Glu Lys
6785	6790	6795
Thr Ser Phe Ser Ser Ser Leu	Met Pro Ser Pro Ala	Met Thr Ser
6800	6805	6810



Pro	Pro	Val	Ser	Ser	Thr	Leu	Pro	Lys	Thr	Ile	His	Thr	Thr	Pro
6815						6820					6825			
Ser	Pro	Met	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr	Pro	Ser	Leu	Val	Met	Thr	Thr
6830						6835					6840			
Asp	Thr	Leu	Gly	Thr	Ser	Pro	Glu	Pro	Thr	Thr	Ser	Ser	Pro	Pro
6845						6850					6855			
Asn	Leu	Ser	Ser	Thr	Ser	His	Glu	Ile	Leu	Thr	Thr	Asp	Glu	Asp
6860						6865					6870			
Thr	Thr	Ala	Ile	Glu	Ala	Met	His	Pro	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Ala
6875						6880					6885			
Thr	Asn	Val	Glu	Thr	Thr	Ser	Ser	Gly	His	Gly	Ser	Gln	Ser	Ser
6890						6895					6900			
Val	Leu	Ala	Asp	Ser	Glu	Lys	Thr	Lys	Ala	Thr	Ala	Pro	Met	Asp
6905						6910					6915			
Thr	Thr	Ser	Thr	Met	Gly	His	Thr	Thr	Val	Ser	Thr	Ser	Met	Ser
6920						6925					6930			
Val	Ser	Ser	Glu	Thr	Thr	Lys	Ile	Lys	Arg	Glu	Ser	Thr	Tyr	Ser
6935						6940					6945			
Leu	Thr	Pro	Gly	Leu	Arg	Glu	Thr	Ser	Ile	Ser	Gln	Asn	Ala	Ser
6950						6955					6960			
Phe	Ser	Thr	Asp	Thr	Ser	Ile	Val	Leu	Ser	Glu	Val	Pro	Thr	Gly
6965						6970					6975			
Thr	Thr	Ala	Glu	Val	Ser	Arg	Thr	Glu	Val	Thr	Ser	Ser	Gly	Arg
6980						6985					6990			
Thr	Ser	Ile	Pro	Gly	Pro	Ser	Gln	Ser	Thr	Val	Leu	Pro	Glu	Ile
6995						7000					7005			
Ser	Thr	Arg	Thr	Met	Thr	Arg	Leu	Phe	Ala	Ser	Pro	Thr	Met	Thr
7010						7015					7020			
Glu	Ser	Ala	Glu	Met	Thr	Ile	Pro	Thr	Gln	Thr	Gly	Pro	Ser	Gly
7025						7030					7035			
Ser	Thr	Ser	Gln	Asp	Thr	Leu	Thr	Leu	Asp	Thr	Ser	Thr	Thr	Lys

7040	7045	7050
Ser Gln Ala Lys Thr His Ser	Thr Leu Thr Gln Arg Phe Pro His	
7055	7060	7065
Ser Glu Met Thr Thr Leu Met	Ser Arg Gly Pro Gly Asp Met Ser	
7070	7075	7080
Trp Gln Ser Ser Pro Ser Leu	Glu Asn Pro Ser Ser Leu Pro Ser	
7085	7090	7095
Leu Leu Ser Leu Pro Ala Thr	Thr Ser Pro Pro Pro Ile Ser Ser	
7100	7105	7110
Thr Leu Pro Val Thr Ile Ser	Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser	
7115	7120	7125
Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val	Thr Thr Thr Asp Met Leu His Thr	
7130	7135	7140
Ser Pro Glu Leu Val Thr Ser	Ser Pro Pro Lys Leu Ser His Thr	
7145	7150	7155
Ser Asp Glu Arg Leu Thr Thr	Gly Lys Asp Thr Thr Asn Thr Glu	
7160	7165	7170
Ala Val His Pro Ser Thr Asn	Thr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ile	
7175	7180	7185
Pro Ser Ser Gly His Glu Ser	Pro Ser Ser Ala Leu Ala Asp Ser	
7190	7195	7200
Glu Thr Ser Lys Ala Thr Ser	Pro Met Phe Ile Thr Ser Thr Gln	
7205	7210	7215
Glu Asp Thr Thr Val Ala Ile	Ser Thr Pro His Phe Leu Glu Thr	
7220	7225	7230
Ser Arg Ile Gln Lys Glu Ser	Ile Ser Ser Leu Ser Pro Lys Leu	
7235	7240	7245
Arg Glu Thr Gly Ser Ser Val	Glu Thr Ser Ser Ala Ile Glu Thr	
7250	7255	7260
Ser Ala Val Leu Ser Glu Val	Ser Ile Gly Ala Thr Thr Glu Ile	
7265	7270	7275

Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser	Ser Ser Arg Thr Ser	Ile Ser Gly
7280	7285	7290
Ser Ala Glu Ser Thr Met Leu	Pro Glu Ile Ser Thr	Thr Arg Lys
7295	7300	7305
Ile Ile Lys Phe Pro Thr Ser	Pro Ile Leu Ala Glu	Ser Ser Glu
7310	7315	7320
Met Thr Ile Lys Thr Gln Thr	Ser Pro Pro Gly Ser	Thr Ser Glu
7325	7330	7335
Ser Thr Phe Thr Leu Asp Thr	Ser Thr Thr Pro Ser	Leu Val Ile
7340	7345	7350
Thr His Ser Thr Met Thr Gln	Arg Leu Pro His Ser	Glu Ile Thr
7355	7360	7365
Thr Leu Val Ser Arg Gly Ala	Gly Asp Val Pro Arg	Pro Ser Ser
7370	7375	7380
Leu Pro Val Glu Glu Thr Ser	Pro Pro Ser Ser Gln	Leu Ser Leu
7385	7390	7395
Ser Ala Met Ile Ser Pro Ser	Pro Val Ser Ser Thr	Leu Pro Ala
7400	7405	7410
Ser Ser His Ser Ser Ser Ala	Ser Val Thr Ser Leu	Leu Thr Pro
7415	7420	7425
Gly Gln Val Lys Thr Thr Glu	Val Leu Asp Ala Ser	Ala Glu Pro
7430	7435	7440
Glu Thr Ser Ser Pro Pro Ser	Leu Ser Ser Thr Ser	Val Glu Ile
7445	7450	7455
Leu Ala Thr Ser Glu Val Thr	Thr Asp Thr Glu Lys	Ile His Pro
7460	7465	7470
Phe Ser Asn Thr Ala Val Thr	Lys Val Gly Thr Ser	Ser Ser Gly
7475	7480	7485
His Glu Ser Pro Ser Ser Val	Leu Pro Asp Ser Glu	Thr Thr Lys
7490	7495	7500
Ala Thr Ser Ala Met Gly Thr	Ile Ser Ile Met Gly	Asp Thr Ser

7505	7510	7515
Val Ser Thr Leu Thr Pro Ala Leu Ser Asn Thr Arg Lys Ile Gln		
7520	7525	7530
Ser Glu Pro Ala Ser Ser Leu Thr Thr Arg Leu Arg Glu Thr Ser		
7535	7540	7545
Thr Ser Glu Glu Thr Ser Leu Ala Thr Glu Ala Asn Thr Val Leu		
7550	7555	7560
Ser Lys Val Ser Thr Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu		
7565	7570	7575
Ala Ile Ser Phe Ser Arg Thr Ser Met Ser Gly Pro Glu Gln Ser		
7580	7585	7590
Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser Ile Gly Thr Ile Pro Arg Ile Ser		
7595	7600	7605
Ala Ser Ser Val Leu Thr Glu Ser Ala Lys Met Thr Ile Thr Thr		
7610	7615	7620
Gln Thr Gly Pro Ser Glu Ser Thr Leu Glu Ser Thr Leu Asn Leu		
7625	7630	7635
Asn Thr Ala Thr Thr Pro Ser Trp Val Glu Thr His Ser Ile Val		
7640	7645	7650
Ile Gln Gly Phe Pro His Pro Glu Met Thr Thr Ser Met Gly Arg		
7655	7660	7665
Gly Pro Gly Gly Val Ser Trp Pro Ser Pro Pro Phe Val Lys Glu		
7670	7675	7680
Thr Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Val Thr Ser		
7685	7690	7695
Pro His Pro Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala His Ile Pro Pro Ser		
7700	7705	7710
Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Pro Ala Thr Thr		
7715	7720	7725
Thr Asp Ile Leu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Ser Ser		
7730	7735	7740

Ser Ser Leu Ser Thr Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Tyr Lys  
7745 7750 7755

Asp Thr Ala His Thr Glu Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Gly  
7760 7765 7770

Gly Thr Asn Val Ala Thr Thr Ser Ser Gly Tyr Lys Ser Gln Ser  
7775 7780 7785

Ser Val Leu Ala Asp Ser Ser Pro Met Cys Thr Thr Ser Thr Met  
7790 7795 7800

Gly Asp Thr Ser Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Leu Glu Thr  
7805 7810 7815

Arg Arg Ile Gln Thr Glu Leu Ala Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu  
7820 7825 7830

Arg Glu Ser Ser Gly Ser Glu Gly Thr Ser Ser Gly Thr Lys Met  
7835 7840 7845

Ser Thr Val Leu Ser Lys Val Pro Thr Gly Ala Thr Thr Glu Ile  
7850 7855 7860

Ser Lys Glu Asp Val Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr  
7865 7870 7875

Ile Ser Pro Asp Ile Ser Thr Arg Thr Val Ser Trp Phe Ser Thr  
7880 7885 7890

Ser Pro Val Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Met Asn Thr His  
7895 7900 7905

Thr Ser Pro Leu Gly Ala Thr Thr Gln Gly Thr Ser Thr Leu Asp  
7910 7915 7920

Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu Thr Met Thr His Ser Thr Ile Ser  
7925 7930 7935

Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Ser Thr Leu Met Arg Arg Gly  
7940 7945 7950

Pro Glu Asp Val Ser Trp Met Ser Pro Pro Leu Leu Glu Lys Thr  
7955 7960 7965

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Met Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Pro

7970	7975	7980
Ser Pro Val Ser Ser Thr	Leu Pro Glu Ser Ile Ser	Ser Ser Pro
7985	7990	7995

Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu	Thr Ser Gly Leu Ala	Lys Thr Thr
8000	8005	8010
Asp Met Leu His Lys Ser Ser	Glu Pro Val Thr Asn	Ser Pro Ala
8015	8020	8025
Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val	Glu Ile Leu Ala Thr	Ser Glu Val
8030	8035	8040
Thr Thr Asp Thr Glu Lys Thr	His Pro Ser Ser Asn	Arg Thr Val
8045	8050	8055

Thr Asp Val Gly Thr Ser Ser	Ser Gly His Glu Ser	Thr Ser Phe
8060	8065	8070
Val Leu Ala Asp Ser Gln Thr	Ser Lys Val Thr Ser	Pro Met Val
8075	8080	8085
Ile Thr Ser Thr Met Glu Asp	Thr Ser Val Ser Thr	Ser Thr Pro
8090	8095	8100
Gly Phe Phe Glu Thr Ser Arg	Ile Gln Thr Glu Pro	Thr Ser Ser
8105	8110	8115

Leu Thr Leu Gly Leu Arg Lys	Thr Ser Ser Ser Glu	Gly Thr Ser
8120	8125	8130
Leu Ala Thr Glu Met Ser Thr	Val Leu Ser Gly Val	Pro Thr Gly
8135	8140	8145
Ala Thr Ala Glu Val Ser Arg	Thr Glu Val Thr Ser	Ser Ser Arg
8150	8155	8160
Thr Ser Ile Ser Gly Phe Ala	Gln Leu Thr Val Ser	Pro Glu Thr
8165	8170	8175

Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg	Leu Pro Thr Ser Ser	Ile Met Thr
8180	8185	8190
Glu Ser Ala Glu Met Met Ile	Lys Thr Gln Thr Asp	Pro Pro Gly
8195	8200	8205

Ser Thr	Pro Glu Ser Thr His	Thr Val Asp Ile Ser	Thr Thr Pro
8210	8215	8220	
Asn Trp	Val Glu Thr His Ser	Thr Val Thr Gln Arg	Phe Ser His
8225	8230	8235	
Ser Glu	Met Thr Thr Leu Val	Ser Arg Ser Pro Gly	Asp Met Leu
8240	8245	8250	
Trp Pro	Ser Gln Ser Ser Val	Glu Glu Thr Ser Ser	Ala Ser Ser
8255	8260	8265	
Leu Leu	Ser Leu Pro Ala Thr	Thr Ser Pro Ser Pro	Val Ser Ser
8270	8275	8280	
Thr Leu	Val Glu Asp Phe Pro	Ser Ala Ser Leu Pro	Val Thr Ser
8285	8290	8295	
Leu Leu	Asn Pro Gly Leu Val	Ile Thr Thr Asp Arg	Met Gly Ile
8300	8305	8310	
Ser Arg	Glu Pro Gly Thr Ser	Ser Thr Ser Asn Leu	Ser Ser Thr
8315	8320	8325	
Ser His	Glu Arg Leu Thr Thr	Leu Glu Asp Thr Val	Asp Thr Glu
8330	8335	8340	
Asp Met	Gln Pro Ser Thr His	Thr Ala Val Thr Asn	Val Arg Thr
8345	8350	8355	
Ser Ile	Ser Gly His Glu Ser	Gln Ser Ser Val Leu	Ser Asp Ser
8360	8365	8370	
Glu Thr	Pro Lys Ala Thr Ser	Pro Met Gly Thr Thr	Tyr Thr Met
8375	8380	8385	
Gly Glu	Thr Ser Val Ser Ile	Ser Thr Ser Asp Phe	Phe Glu Thr
8390	8395	8400	
Ser Arg	Ile Gln Ile Glu Pro	Thr Ser Ser Leu Thr	Ser Gly Leu
8405	8410	8415	
Arg Glu	Thr Ser Ser Ser Glu	Arg Ile Ser Ser Ala	Thr Glu Gly
8420	8425	8430	
Ser Thr	Val Leu Ser Glu Val	Pro Ser Gly Ala Thr	Thr Glu Val

8435	8440	8445
Ser Arg Thr Glu Val Ile Ser	Ser Arg Gly Thr Ser	Met Ser Gly
8450	8455	8460
Pro Asp Gln Phe Thr Ile Ser	Pro Asp Ile Ser Thr	Glu Ala Ile
8465	8470	8475
Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro	Ile Met Thr Glu Ser	Ala Glu Ser
8480	8485	8490
Ala Ile Thr Ile Glu Thr Gly	Ser Pro Gly Ala Thr	Ser Glu Gly
8495	8500	8505
Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser	Thr Thr Thr Phe Trp	Ser Gly Thr
8510	8515	8520
His Ser Thr Ala Ser Pro Gly	Phe Ser His Ser Glu	Met Thr Thr
8525	8530	8535
Leu Met Ser Arg Thr Pro Gly	Asp Val Pro Trp Pro	Ser Leu Pro
8540	8545	8550
Ser Val Glu Glu Ala Ser Ser	Val Ser Ser Ser Leu	Ser Ser Pro
8555	8560	8565
Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe	Phe Ser Thr Leu Pro	Glu Ser Ile
8570	8575	8580
Ser Ser Ser Pro His Pro Val	Thr Ala Leu Leu Thr	Leu Gly Pro
8585	8590	8595
Val Lys Thr Thr Asp Met Leu	Arg Thr Ser Ser Glu	Pro Glu Thr
8600	8605	8610
Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser	Ser Thr Ser Ala Glu	Ile Leu Ala
8615	8620	8625
Thr Ser Glu Val Thr Lys Asp	Arg Glu Lys Ile His	Pro Ser Ser
8630	8635	8640
Asn Thr Pro Val Val Asn Val	Gly Thr Val Ile Tyr	Lys His Leu
8645	8650	8655
Ser Pro Ser Ser Val Leu Ala	Asp Leu Val Thr Thr	Lys Pro Thr
8660	8665	8670



Ser Pro Met Ala Thr Thr Ser Thr Leu Gly Asn Thr Ser Val Ser		
8675	8680	8685
Thr Ser Thr Pro Ala Phe Pro Glu Thr Met Met Thr Gln Pro Thr		
8690	8695	8700
Ser Ser Leu Thr Ser Gly Leu Arg Glu Ile Ser Thr Ser Gln Glu		
8705	8710	8715
Thr Ser Ser Ala Thr Glu Arg Ser Ala Ser Leu Ser Gly Met Pro		
8720	8725	8730
Thr Gly Ala Thr Thr Lys Val Ser Arg Thr Glu Ala Leu Ser Leu		
8735	8740	8745
Gly Arg Thr Ser Thr Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr Ile Ser Pro		
8750	8755	8760
Glu Ile Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Ile Ser Thr Pro Leu Thr		
8765	8770	8775
Thr Thr Gly Ser Ala Glu Met Thr Ile Thr Pro Lys Thr Gly His		
8780	8785	8790
Ser Gly Ala Ser Ser Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Ser		
8795	8800	8805
Arg Ala Ser Trp Pro Gly Thr His Ser Ala Ala Thr His Arg Ser		
8810	8815	8820
Pro His Ser Gly Met Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly Pro Glu Asp		
8825	8830	8835
Val Ser Trp Pro Ser Arg Pro Ser Val Glu Lys Thr Ser Pro Pro		
8840	8845	8850
Ser Ser Leu Val Ser Leu Ser Ala Val Thr Ser Pro Ser Pro Leu		
8855	8860	8865
Tyr Ser Thr Pro Ser Glu Ser Ser His Ser Ser Pro Leu Arg Val		
8870	8875	8880
Thr Ser Leu Phe Thr Pro Val Met Met Lys Thr Thr Asp Met Leu		
8885	8890	8895
Asp Thr Ser Leu Glu Pro Val Thr Thr Ser Pro Pro Ser Met Asn		

8900	8905	8910
Ile Thr Ser Asp Glu Ser Leu	Ala Thr Ser Lys Ala	Thr Met Glu
8915	8920	8925
Thr Glu Ala Ile Gln Leu Ser	Glu Asn Thr Ala Val	Thr Gln Met
8930	8935	8940
Gly Thr Ile Ser Ala Arg Gln	Glu Phe Tyr Ser Ser	Tyr Pro Gly
8945	8950	8955
Leu Pro Glu Pro Ser Lys Val	Thr Ser Pro Val Val	Thr Ser Ser
8960	8965	8970
Thr Ile Lys Asp Ile Val Ser	Thr Thr Ile Pro Ala	Ser Ser Glu
8975	8980	8985
Ile Thr Arg Ile Glu Met Glu	Ser Thr Ser Thr Leu	Thr Pro Thr
8990	8995	9000
Pro Arg Glu Thr Ser Thr Ser	Gln Glu Ile His Ser	Ala Thr Lys
9005	9010	9015
Pro Ser Thr Val Pro Tyr Lys	Ala Leu Thr Ser Ala	Thr Ile Glu
9020	9025	9030
Asp Ser Met Thr Gln Val Met	Ser Ser Ser Arg Gly	Pro Ser Pro
9035	9040	9045
Asp Gln Ser Thr Met Ser Gln	Asp Ile Ser Thr Glu	Val Ile Thr
9050	9055	9060
Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile	Lys Thr Glu Ser Thr	Glu Met Thr
9065	9070	9075
Ile Thr Thr Gln Thr Gly Ser	Pro Gly Ala Thr Ser	Arg Gly Thr
9080	9085	9090
Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr	Thr Phe Met Ser Gly	Thr His Ser
9095	9100	9105
Thr Ala Ser Gln Gly Phe Ser	His Ser Gln Met Thr	Ala Leu Met
9110	9115	9120
Ser Arg Thr Pro Gly Asp Val	Pro Trp Leu Ser His	Pro Ser Val
9125	9130	9135

Glu Glu	Ala Ser Ser	Ala Ser	Phe Ser	Leu Ser Ser	Pro Val Met
9140		9145		9150	
Thr Ser	Ser Ser Pro	Val Ser	Ser Thr	Leu Pro Asp	Ser Ile His
9155		9160		9165	
Ser Ser	Ser Leu Pro	Val Thr	Ser Leu	Leu Thr Ser	Gly Leu Val
9170		9175		9180	
Lys Thr	Thr Glu Leu	Leu Gly	Thr Ser	Ser Glu Pro	Glu Thr Ser
9185		9190		9195	
Ser Pro	Pro Asn Leu	Ser Ser	Thr Ser	Ala Glu Ile	Leu Ala Ile
9200		9205		9210	
Thr Glu	Val Thr Thr	Asp Thr	Glu Lys	Leu Glu Met	Thr Asn Val
9215		9220		9225	
Val Thr	Ser Gly Tyr	Thr His	Glu Ser	Pro Ser Ser	Val Leu Ala
9230		9235		9240	
Asp Ser	Val Thr Thr	Lys Ala	Thr Ser	Ser Met Gly	Ile Thr Tyr
9245		9250		9255	
Pro Thr	Gly Asp Thr	Asn Val	Leu Thr	Ser Thr Pro	Ala Phe Ser
9260		9265		9270	
Asp Thr	Ser Arg Ile	Gln Thr	Lys Ser	Lys Leu Ser	Leu Thr Pro
9275		9280		9285	
Gly Leu	Met Glu Thr	Ser Ile	Ser Glu	Glu Thr Ser	Ser Ala Thr
9290		9295		9300	
Glu Lys	Ser Thr Val	Leu Ser	Ser Val	Pro Thr Gly	Ala Thr Thr
9305		9310		9315	
Glu Val	Ser Arg Thr	Glu Ala	Ile Ser	Ser Ser Arg	Thr Ser Ile
9320		9325		9330	
Pro Gly	Pro Ala Gln	Ser Thr	Met Ser	Ser Asp Thr	Ser Met Glu
9335		9340		9345	
Thr Ile	Thr Arg Ile	Ser Thr	Pro Leu	Thr Arg Lys	Glu Ser Thr
9350		9355		9360	
Asp Met	Ala Ile Thr	Pro Lys	Thr Gly	Pro Ser Gly	Ala Thr Ser

9365	9370	9375
Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp Ser Ser Ser Thr Ala Ser Trp Pro		
9380	9385	9390
Gly Thr His Ser Ala Thr Thr Gln Arg Phe Pro Gln Ser Val Val		
9395	9400	9405
Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Pro Ser		
9410	9415	9420
Pro Leu Ser Val Glu Lys Asn Ser Pro Pro Ser Ser Leu Val Ser		
9425	9430	9435
Ser Ser Ser Val Thr Ser Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Thr Pro Ser		
9440	9445	9450
Gly Ser Ser His Ser Ser Pro Val Pro Val Thr Ser Leu Phe Thr		
9455	9460	9465
Ser Ile Met Met Lys Ala Thr Asp Met Leu Asp Ala Ser Leu Glu		
9470	9475	9480
Pro Glu Thr Thr Ser Ala Pro Asn Met Asn Ile Thr Ser Asp Glu		
9485	9490	9495
Ser Leu Ala Ala Ser Lys Ala Thr Thr Glu Thr Glu Ala Ile His		
9500	9505	9510
Val Phe Glu Asn Thr Ala Ala Ser His Val Glu Thr Thr Ser Ala		
9515	9520	9525
Thr Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Ser Pro Gly Phe Ser Glu Pro Thr		
9530	9535	9540
Lys Val Ile Ser Pro Val Val Thr Ser Ser Ser Ile Arg Asp Asn		
9545	9550	9555
Met Val Ser Thr Thr Met Pro Gly Ser Ser Gly Ile Thr Arg Ile		
9560	9565	9570
Glu Ile Glu Ser Met Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu Thr		
9575	9580	9585
Arg Thr Ser Gln Asp Ile Thr Ser Ser Thr Glu Thr Ser Thr Val		
9590	9595	9600

Leu Tyr Lys Met Pro Ser Gly Ala Thr Pro Glu Val Ser Arg Thr  
9605 9610 9615

Glu Val Met Pro Ser Ser Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala Gln  
9620 9625 9630

Ser Thr Met Ser Leu Asp Ile Ser Asp Glu Val Val Thr Arg Leu  
9635 9640 9645

Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr  
9650 9655 9660

Thr Gln Thr Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Ser Gln Val Thr Leu Pro  
9665 9670 9675

Leu Gly Thr Ser Met Thr Phe Leu Ser Gly Thr His Ser Thr Met  
9680 9685 9690

Ser Gln Gly Leu Ser His Ser Glu Met Thr Asn Leu Met Ser Arg  
9695 9700 9705

Gly Pro Glu Ser Leu Ser Trp Thr Ser Pro Arg Phe Val Glu Thr  
9710 9715 9720

Thr Arg Ser Ser Ser Ser Leu Thr Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser  
9725 9730 9735

Leu Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Leu Asp Ser Ser Pro Ser Ser  
9740 9745 9750

Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Ile Leu Pro Gly Leu Val Lys Thr  
9755 9760 9765

Thr Glu Val Leu Asp Thr Ser Ser Glu Pro Lys Thr Ser Ser Ser  
9770 9775 9780

Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu Ile Pro Ala Thr Ser Glu  
9785 9790 9795

Ile Met Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro Ser Ser Asn Thr Ala  
9800 9805 9810

Val Ala Lys Val Arg Thr Ser Ser Ser Val His Glu Ser His Ser  
9815 9820 9825

Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Thr Ile Thr Ile Pro Ser Met

9830	9835	9840
Gly Ile Thr Ser Ala Val	Asp Asp Thr Thr Val Phe	Thr Ser Asn
9845	9850	9855
Pro Ala Phe Ser Glu Thr Arg	Arg Ile Pro Thr Glu	Pro Thr Phe
9860	9865	9870
Ser Leu Thr Pro Gly Phe Arg	Glu Thr Ser Thr Ser	Glu Glu Thr
9875	9880	9885
Thr Ser Ile Thr Glu Thr Ser	Ala Val Leu Tyr Gly	Val Pro Thr
9890	9895	9900
Ser Ala Thr Thr Glu Val Ser	Met Thr Glu Ile Met	Ser Ser Asn
9905	9910	9915
Arg Ile His Ile Pro Asp Ser	Asp Gln Ser Thr Met	Ser Pro Asp
9920	9925	9930
Ile Ile Thr Glu Val Ile Thr	Arg Leu Ser Ser Ser	Ser Met Met
9935	9940	9945
Ser Glu Ser Thr Gln Met Thr	Ile Thr Thr Gln Lys	Ser Ser Pro
9950	9955	9960
Gly Ala Thr Ala Gln Ser Thr	Leu Thr Leu Ala Thr	Thr Thr Ala
9965	9970	9975
Pro Leu Ala Arg Thr His Ser	Thr Val Pro Pro Arg	Phe Leu His
9980	9985	9990
Ser Glu Met Thr Thr Leu Met	Ser Arg Ser Pro Glu	Asn Pro Ser
9995	10000	10005
Trp Lys Ser Ser Leu Phe Val	Glu Lys Thr Ser Ser	Ser Ser Ser
10010	10015	10020
Leu Leu Ser Leu Pro Val Thr	Thr Ser Pro Ser Val	Ser Ser Thr
10025	10030	10035
Leu Pro Gln Ser Ile Pro Ser	Ser Ser Phe Ser Val	Thr Ser Leu
10040	10045	10050
Leu Thr Pro Gly Met Val Lys	Thr Thr Asp Thr Ser	Thr Glu Pro
10055	10060	10065

Gly Thr	Ser Leu Ser Pro Asn	Leu Ser Gly Thr Ser	Val Glu Ile
10070	10075	10080	
Leu Ala	Ala Ser Glu Val Thr	Thr Asp Thr Glu Lys	Ile His Pro
10085	10090	10095	
Ser Ser	Ser Met Ala Val Thr	Asn Val Gly Thr Thr	Ser Ser Gly
10100	10105	10110	
His Glu	Leu Tyr Ser Ser Val	Ser Ile His Ser Glu	Pro Ser Lys
10115	10120	10125	
Ala Thr	Tyr Pro Val Gly Thr	Pro Ser Ser Met Ala	Glu Thr Ser
10130	10135	10140	
Ile Ser	Thr Ser Met Pro Ala	Asn Phe Glu Thr Thr	Gly Phe Glu
10145	10150	10155	
Ala Glu	Pro Phe Ser His Leu	Thr Ser Gly Phe Arg	Lys Thr Asn
10160	10165	10170	
Met Ser	Leu Asp Thr Ser Ser	Val Thr Pro Thr Asn	Thr Pro Ser
10175	10180	10185	
Ser Pro	Gly Ser Thr His Leu	Leu Gln Ser Ser Lys	Thr Asp Phe
10190	10195	10200	
Thr Ser	Ser Ala Lys Thr Ser	Ser Pro Asp Trp Pro	Pro Ala Ser
10205	10210	10215	
Gln Tyr	Thr Glu Ile Pro Val	Asp Ile Ile Thr Pro	Phe Asn Ala
10220	10225	10230	
Ser Pro	Ser Ile Thr Glu Ser	Thr Gly Ile Thr Ser	Phe Pro Glu
10235	10240	10245	
Ser Arg	Phe Thr Met Ser Val	Thr Glu Ser Thr His	His Leu Ser
10250	10255	10260	
Thr Asp	Leu Leu Pro Ser Ala	Glu Thr Ile Ser Thr	Gly Thr Val
10265	10270	10275	
Met Pro	Ser Leu Ser Glu Ala	Met Thr Ser Phe Ala	Thr Thr Gly
10280	10285	10290	
Val Pro	Arg Ala Ile Ser Gly	Ser Gly Ser Pro Phe	Ser Arg Thr

10295	10300	10305
Glu Ser Gly Pro Gly Asp Ala Thr Leu Ser Thr Ile Ala Glu Ser		
10310	10315	10320
Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val Pro Phe Ser Ser Ser Thr Phe Thr		
10325	10330	10335
Thr Thr Asp Ser Ser Thr Ile Pro Ala Leu His Glu Ile Thr Ser		
10340	10345	10350
Ser Ser Ala Thr Pro Tyr Arg Val Asp Thr Ser Leu Gly Thr Glu		
10355	10360	10365
Ser Ser Thr Thr Glu Gly Arg Leu Val Met Val Ser Thr Leu Asp		
10370	10375	10380
Thr Ser Ser Gln Pro Gly Arg Thr Ser Ser Ser Pro Ile Leu Asp		
10385	10390	10395
Thr Arg Met Thr Glu Ser Val Glu Leu Gly Thr Val Thr Ser Ala		
10400	10405	10410
Tyr Gln Val Pro Ser Leu Ser Thr Arg Leu Thr Arg Thr Asp Gly		
10415	10420	10425
Ile Met Glu His Ile Thr Lys Ile Pro Asn Glu Ala Ala His Arg		
10430	10435	10440
Gly Thr Ile Arg Pro Val Lys Gly Pro Gln Thr Ser Thr Ser Pro		
10445	10450	10455
Ala Ser Pro Lys Gly Leu His Thr Gly Gly Thr Lys Arg Met Glu		
10460	10465	10470
Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys Thr		
10475	10480	10485
Thr Ser Arg Ala Thr Leu Thr Thr Ser Val Tyr Thr Pro Thr Leu		
10490	10495	10500
Gly Thr Leu Thr Pro Leu Asn Ala Ser Met Gln Met Ala Ser Thr		
10505	10510	10515
Ile Pro Thr Glu Met Met Ile Thr Thr Pro Tyr Val Phe Pro Asp		
10520	10525	10530



Val Pro	Glu Thr Thr Ser Ser	Leu Ala Thr Ser Leu	Gly Ala Glu
10535	10540	10545	
Thr Ser	Thr Ala Leu Pro Arg	Thr Thr Pro Ser Val	Phe Asn Arg
10550	10555	10560	
Glu Ser	Glu Thr Thr Ala Ser	Leu Val Ser Arg Ser	Gly Ala Glu
10565	10570	10575	
Arg Ser	Pro Val Ile Gln Thr	Leu Asp Val Ser Ser	Ser Glu Pro
10580	10585	10590	
Asp Thr	Thr Ala Ser Trp Val	Ile His Pro Ala Glu	Thr Ile Pro
10595	10600	10605	
Thr Val	Ser Lys Thr Thr Pro	Asn Phe Phe His Ser	Glu Leu Asp
10610	10615	10620	
Thr Val	Ser Ser Thr Ala Thr	Ser His Gly Ala Asp	Val Ser Ser
10625	10630	10635	
Ala Ile	Pro Thr Asn Ile Ser	Pro Ser Glu Leu Asp	Ala Leu Thr
10640	10645	10650	
Pro Leu	Val Thr Ile Ser Gly	Thr Asp Thr Ser Thr	Thr Phe Pro
10655	10660	10665	
Thr Leu	Thr Lys Ser Pro His	Glu Thr Glu Thr Arg	Thr Thr Trp
10670	10675	10680	
Leu Thr	His Pro Ala Glu Thr	Ser Ser Thr Ile Pro	Arg Thr Ile
10685	10690	10695	
Pro Asn	Phe Ser His His Glu	Ser Asp Ala Thr Pro	Ser Ile Ala
10700	10705	10710	
Thr Ser	Pro Gly Ala Glu Thr	Ser Ser Ala Ile Pro	Ile Met Thr
10715	10720	10725	
Val Ser	Pro Gly Ala Glu Asp	Leu Val Thr Ser Gln	Val Thr Ser
10730	10735	10740	
Ser Gly	Thr Asp Arg Asn Met	Thr Ile Pro Thr Leu	Thr Leu Ser
10745	10750	10755	
Pro Gly	Glu Pro Lys Thr Ile	Ala Ser Leu Val Thr	His Pro Glu

10760	10765	10770
Ala Gln Thr Ser Ser Ala Ile	Pro Thr Ser Thr Ile	Ser Pro Ala
10775	10780	10785
Val Ser Arg Leu Val Thr Ser	Met Val Thr Ser Leu	Ala Ala Lys
10790	10795	10800
Thr Ser Thr Thr Asn Arg Ala	Leu Thr Asn Ser Pro	Gly Glu Pro
10805	10810	10815
Ala Thr Thr Val Ser Leu Val	Thr His Pro Ala Gln	Thr Ser Pro
10820	10825	10830
Thr Val Pro Trp Thr Thr Ser	Ile Phe Phe His Ser	Lys Ser Asp
10835	10840	10845
Thr Thr Pro Ser Met Thr Thr	Ser His Gly Ala Glu	Ser Ser Ser
10850	10855	10860
Ala Val Pro Thr Pro Thr Val	Ser Thr Glu Val Pro	Gly Val Val
10865	10870	10875
Thr Pro Leu Val Thr Ser Ser	Arg Ala Val Ile Ser	Thr Thr Ile
10880	10885	10890
Pro Ile Leu Thr Leu Ser Pro	Gly Glu Pro Glu Thr	Thr Pro Ser
10895	10900	10905
Met Ala Thr Ser His Gly Glu	Glu Ala Ser Ser Ala	Ile Pro Thr
10910	10915	10920
Pro Thr Val Ser Pro Gly Val	Pro Gly Val Val Thr	Ser Leu Val
10925	10930	10935
Thr Ser Ser Arg Ala Val Thr	Ser Thr Thr Ile Pro	Ile Leu Thr
10940	10945	10950
Phe Ser Leu Gly Glu Pro Glu	Thr Thr Pro Ser Met	Ala Thr Ser
10955	10960	10965
His Gly Thr Glu Ala Gly Ser	Ala Val Pro Thr Val	Leu Pro Glu
10970	10975	10980
Val Pro Gly Met Val Thr Ser	Leu Val Ala Ser Ser	Arg Ala Val
10985	10990	10995

Thr Ser	Thr Thr Leu Pro Thr	Leu Thr Leu Ser Pro	Gly Glu Pro
11000	11005	11010	
Glu Thr	Thr Pro Ser Met Ala	Thr Ser His Gly Ala	Glu Ala Ser
11015	11020	11025	
Ser Thr	Val Pro Thr Val Ser	Pro Glu Val Pro Gly	Val Val Thr
11030	11035	11040	
Ser Leu	Val Thr Ser Ser Ser	Gly Val Asn Ser Thr	Ser Ile Pro
11045	11050	11055	
Thr Leu	Ile Leu Ser Pro Gly	Glu Leu Glu Thr Thr	Pro Ser Met
11060	11065	11070	
Ala Thr	Ser His Gly Ala Glu	Ala Ser Ser Ala Val	Pro Thr Pro
11075	11080	11085	
Thr Val	Ser Pro Gly Val Ser	Gly Val Val Thr Pro	Leu Val Thr
11090	11095	11100	
Ser Ser	Arg Ala Val Thr Ser	Thr Thr Ile Pro Ile	Leu Thr Leu
11105	11110	11115	
Ser Ser	Ser Glu Pro Glu Thr	Thr Pro Ser Met Ala	Thr Ser His
11120	11125	11130	
Gly Val	Glu Ala Ser Ser Ala	Val Leu Thr Val Ser	Pro Glu Val
11135	11140	11145	
Pro Gly	Met Val Thr Ser Leu	Val Thr Ser Ser Arg	Ala Val Thr
11150	11155	11160	
Ser Thr	Thr Ile Pro Thr Leu	Thr Ile Ser Ser Asp	Glu Pro Glu
11165	11170	11175	
Thr Thr	Thr Ser Leu Val Thr	His Ser Glu Ala Lys	Met Ile Ser
11180	11185	11190	
Ala Ile	Pro Thr Leu Ala Val	Ser Pro Thr Val Gln	Gly Leu Val
11195	11200	11205	
Thr Ser	Leu Val Thr Ser Ser	Gly Ser Glu Thr Ser	Ala Phe Ser
11210	11215	11220	
Asn Leu	Thr Val Ala Ser Ser	Gln Pro Glu Thr Ile	Asp Ser Trp

11225	11230	11235
Val Ala His Pro Gly Thr Glu	Ala Ser Ser Val Val	Pro Thr Leu
11240	11245	11250
Thr Val Ser Thr Gly Glu Pro	Phe Thr Asn Ile Ser	Leu Val Thr
11255	11260	11265
His Pro Ala Glu Ser Ser Ser	Thr Leu Pro Arg Thr	Thr Ser Arg
11270	11275	11280
Phe Ser His Ser Glu Leu Asp	Thr Met Pro Ser Thr	Val Thr Ser
11285	11290	11295
Pro Glu Ala Glu Ser Ser Ser	Ala Ile Ser Thr Thr	Ile Ser Pro
11300	11305	11310
Gly Ile Pro Gly Val Leu Thr	Ser Leu Val Thr Ser	Ser Gly Arg
11315	11320	11325
Asp Ile Ser Ala Thr Phe Pro	Thr Val Pro Glu Ser	Pro His Glu
11330	11335	11340
Ser Glu Ala Thr Ala Ser Trp	Val Thr His Pro Ala	Val Thr Ser
11345	11350	11355
Thr Thr Val Pro Arg Thr Thr	Pro Asn Tyr Ser His	Ser Glu Pro
11360	11365	11370
Asp Thr Thr Pro Ser Ile Ala	Thr Ser Pro Gly Ala	Glu Ala Thr
11375	11380	11385
Ser Asp Phe Pro Thr Ile Thr	Val Ser Pro Asp Val	Pro Asp Met
11390	11395	11400
Val Thr Ser Gln Val Thr Ser	Ser Gly Thr Asp Thr	Ser Ile Thr
11405	11410	11415
Ile Pro Thr Leu Thr Leu Ser	Ser Gly Glu Pro Glu	Thr Thr Thr
11420	11425	11430
Ser Phe Ile Thr Tyr Ser Glu	Thr His Thr Ser Ser	Ala Ile Pro
11435	11440	11445
Thr Leu Pro Val Ser Pro Gly	Ala Ser Lys Met Leu	Thr Ser Leu
11450	11455	11460

Val Ile	Ser Ser Gly Thr Asp	Ser Thr Thr Thr Phe	Pro Thr Leu
11465	11470	11475	

Thr Glu	Thr Pro Tyr Glu Pro	Glu Thr Thr Ala Ile	Gln Leu Ile
11480	11485	11490	

His Pro	Ala Glu Thr Asn Thr	Met Val Pro Arg Thr	Thr Pro Lys
11495	11500	11505	

Phe Ser	His Ser Lys Ser Asp	Thr Thr Leu Pro Val	Ala Ile Thr
11510	11515	11520	

Ser Pro	Gly Pro Glu Ala Ser	Ser Ala Val Ser Thr	Thr Thr Ile
11525	11530	11535	

Ser Pro	Asp Met Ser Asp Leu	Val Thr Ser Leu Val	Pro Ser Ser
11540	11545	11550	

Gly Thr	Asp Thr Ser Thr Thr	Phe Pro Thr Leu Ser	Glu Thr Pro
11555	11560	11565	

Tyr Glu	Pro Glu Thr Thr Ala	Thr Trp Leu Thr His	Pro Ala Glu
11570	11575	11580	

Thr Ser	Thr Thr Val Ser Gly	Thr Ile Pro Asn Phe	Ser His Arg
11585	11590	11595	

Gly Ser	Asp Thr Ala Pro Ser	Met Val Thr Ser Pro	Gly Val Asp
11600	11605	11610	

Thr Arg	Ser Gly Val Pro Thr	Thr Thr Ile Pro Pro	Ser Ile Pro
11615	11620	11625	

Gly Val	Val Thr Ser Gln Val	Thr Ser Ser Ala Thr	Asp Thr Ser
11630	11635	11640	

Thr Ala	Ile Pro Thr Leu Thr	Pro Ser Pro Gly Glu	Pro Glu Thr
11645	11650	11655	

Thr Ala	Ser Ser Ala Thr His	Pro Gly Thr Gln Thr	Gly Phe Thr
11660	11665	11670	

Val Pro	Ile Arg Thr Val Pro	Ser Ser Glu Pro Asp	Thr Met Ala
11675	11680	11685	

Ser Trp	Val Thr His Pro Pro	Gln Thr Ser Thr Pro	Val Ser Arg
---------	---------------------	---------------------	-------------

11690	11695	11700
Thr Thr Ser Ser Phe Ser His	Ser Ser Pro Asp Ala	Thr Pro Val
11705	11710	11715
Met Ala Thr Ser Pro Arg Thr	Glu Ala Ser Ser Ala	Val Leu Thr
11720	11725	11730
Thr Ile Ser Pro Gly Ala Pro	Glu Met Val Thr Ser	Gln Ile Thr
11735	11740	11745
Ser Ser Gly Ala Ala Thr Ser	Thr Thr Val Pro Thr	Leu Thr His
11750	11755	11760
Ser Pro Gly Met Pro Glu Thr	Thr Ala Leu Leu Ser	Thr His Pro
11765	11770	11775
Arg Thr Glu Thr Ser Lys Thr	Phe Pro Ala Ser Thr	Val Phe Pro
11780	11785	11790
Gln Val Ser Glu Thr Thr Ala	Ser Leu Thr Ile Arg	Pro Gly Ala
11795	11800	11805
Glu Thr Ser Thr Ala Leu Pro	Thr Gln Thr Thr Ser	Ser Leu Phe
11810	11815	11820
Thr Leu Leu Val Thr Gly Thr	Ser Arg Val Asp Leu	Ser Pro Thr
11825	11830	11835
Ala Ser Pro Gly Val Ser Ala	Lys Thr Ala Pro Leu	Ser Thr His
11840	11845	11850
Pro Gly Thr Glu Thr Ser Thr	Met Ile Pro Thr Ser	Thr Leu Ser
11855	11860	11865
Leu Gly Leu Leu Glu Thr Thr	Gly Leu Leu Ala Thr	Ser Ser Ser
11870	11875	11880
Ala Glu Thr Ser Thr Ser Thr	Leu Thr Leu Thr Val	Ser Pro Ala
11885	11890	11895
Val Ser Gly Leu Ser Ser Ala	Ser Ile Thr Thr Asp	Lys Pro Gln
11900	11905	11910
Thr Val Thr Ser Trp Asn Thr	Glu Thr Ser Pro Ser	Val Thr Ser
11915	11920	11925

Val Gly	Pro Pro Glu Phe Ser	Arg Thr Val Thr Gly	Thr Thr Met
11930	11935	11940	
Thr Leu	Ile Pro Ser Glu Met	Pro Thr Pro Pro Lys	Thr Ser His
11945	11950	11955	
Gly Glu	Gly Val Ser Pro Thr	Thr Ile Leu Arg Thr	Thr Met Val
11960	11965	11970	
Glu Ala	Thr Asn Leu Ala Thr	Thr Gly Ser Ser Pro	Thr Val Ala
11975	11980	11985	
Lys Thr	Thr Thr Thr Phe Asn	Thr Leu Ala Gly Ser	Leu Phe Thr
11990	11995	12000	
Pro Leu	Thr Thr Pro Gly Met	Ser Thr Leu Ala Ser	Glu Ser Val
12005	12010	12015	
Thr Ser	Arg Thr Ser Tyr Asn	His Arg Ser Trp Ile	Ser Thr Thr
12020	12025	12030	
Ser Ser	Tyr Asn Arg Arg Tyr	Trp Thr Pro Ala Thr	Ser Thr Pro
12035	12040	12045	
Val Thr	Ser Thr Phe Ser Pro	Gly Ile Ser Thr Ser	Ser Ile Pro
12050	12055	12060	
Ser Ser	Thr Ala Ala Thr Val	Pro Phe Met Val Pro	Phe Thr Leu
12065	12070	12075	
Asn Phe	Thr Ile Thr Asn Leu	Gln Tyr Glu Glu Asp	Met Arg His
12080	12085	12090	
Pro Gly	Ser Arg Lys Phe Asn	Ala Thr Glu Arg Glu	Leu Gln Gly
12095	12100	12105	
Leu Leu	Lys Pro Leu Phe Arg	Asn Ser Ser Leu Glu	Tyr Leu Tyr
12110	12115	12120	
Ser Gly	Cys Arg Leu Ala Ser	Leu Arg Pro Glu Lys	Asp Ser Ser
12125	12130	12135	
Ala Thr	Ala Val Asp Ala Ile	Cys Thr His Arg Pro	Asp Pro Glu
12140	12145	12150	
Asp Leu	Gly Leu Asp Arg Glu	Arg Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Asn

12155	12160	12165
Leu Thr Asn Gly Ile Gln Glu	Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg
12170	12175	12180
Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly	Phe Thr His Arg Ser	Ser Met Pro
12185	12190	12195
Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr	Ser Thr Val Asp Val	Gly Thr Ser
12200	12205	12210
Gly Thr Pro Ser Ser Ser Pro	Ser Pro Thr Thr Ala	Gly Pro Leu
12215	12220	12225
Leu Met Pro Phe Thr Leu Asn	Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Gln Tyr
12230	12235	12240
Glu Glu Asp Met Arg Arg Thr	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Met
12245	12250	12255
Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu	Leu Lys Pro Leu Phe	Lys Asn Thr
12260	12265	12270
Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg
12275	12280	12285
Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr
12290	12295	12300
His Arg Leu Asp Pro Lys Ser	Pro Gly Leu Asn Arg	Glu Gln Leu
12305	12310	12315
Tyr Trp Glu Leu Ser Lys Leu	Thr Asn Asp Ile Glu	Glu Leu Gly
12320	12325	12330
Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr
12335	12340	12345
His Gln Ser Ser Val Ser Thr	Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Ser Thr
12350	12355	12360
Val Asp Leu Arg Thr Ser Gly	Thr Pro Ser Ser Leu	Ser Ser Pro
12365	12370	12375
Thr Ile Met Ala Ala Gly Pro	Leu Leu Val Pro Phe	Thr Leu Asn
12380	12385	12390



Phe Thr	Ile Thr Asn Leu Gln	Tyr Gly Glu Asp Met	Gly His Pro
12395	12400	12405	
Gly Ser	Arg Lys Phe Asn Thr	Thr Glu Arg Val Leu	Gln Gly Leu
12410	12415	12420	
Leu Gly	Pro Ile Phe Lys Asn	Thr Ser Val Gly Pro	Leu Tyr Ser
12425	12430	12435	
Gly Cys	Arg Leu Thr Ser Leu	Arg Ser Glu Lys Asp	Gly Ala Ala
12440	12445	12450	
Thr Gly	Val Asp Ala Ile Cys	Ile His His Leu Asp	Pro Lys Ser
12455	12460	12465	
Pro Gly	Leu Asn Arg Glu Arg	Leu Tyr Trp Glu Leu	Ser Gln Leu
12470	12475	12480	
Thr Asn	Gly Ile Lys Glu Leu	Gly Pro Tyr Thr Leu	Asp Arg Asn
12485	12490	12495	
Ser Leu	Tyr Val Asn Gly Phe	Thr His Arg Thr Ser	Val Pro Thr
12500	12505	12510	
Ser Ser	Thr Pro Gly Thr Ser	Thr Val Asp Leu Gly	Thr Ser Gly
12515	12520	12525	
Thr Pro	Phe Ser Leu Pro Ser	Pro Ala Thr Ala Gly	Pro Leu Leu
12530	12535	12540	
Val Leu	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Thr Asn Leu	Lys Tyr Glu
12545	12550	12555	
Glu Asp	Met His Arg Pro Gly	Ser Arg Lys Phe Asn	Thr Thr Glu
12560	12565	12570	
Arg Val	Leu Gln Thr Leu Leu	Gly Pro Met Phe Lys	Asn Thr Ser
12575	12580	12585	
Val Gly	Leu Leu Tyr Ser Gly	Cys Arg Leu Thr Leu	Leu Arg Ser
12590	12595	12600	
Glu Lys	Asp Gly Ala Ala Thr	Gly Val Asp Ala Ile	Cys Thr His
12605	12610	12615	
Arg Leu	Asp Pro Lys Ser Pro	Gly Val Asp Arg Glu	Gln Leu Tyr

12620	12625	12630
Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr	Asn Gly Ile Lys Glu	Leu Gly Pro
12635	12640	12645
Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser	Leu Tyr Val Asn Gly	Phe Thr His
12650	12655	12660
Trp Ile Pro Val Pro Thr Ser	Ser Thr Pro Gly Thr	Ser Thr Val
12665	12670	12675
Asp Leu Gly Ser Gly Thr Pro	Ser Ser Leu Pro Ser	Pro Thr Thr
12680	12685	12690
Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Thr
12695	12700	12705
Asn Leu Lys Tyr Glu Glu Asp	Met His Cys Pro Gly	Ser Arg Lys
12710	12715	12720
Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val	Leu Gln Ser Leu Leu	Gly Pro Met
12725	12730	12735
Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly	Pro Leu Tyr Ser Gly	Cys Arg Leu
12740	12745	12750
Thr Leu Leu Arg Ser Glu Lys	Asp Gly Ala Ala Thr	Gly Val Asp
12755	12760	12765
Ala Ile Cys Thr His Arg Leu	Asp Pro Lys Ser Pro	Gly Val Asp
12770	12775	12780
Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr	Asn Gly Ile
12785	12790	12795
Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg Asn Ser	Leu Tyr Val
12800	12805	12810
Asn Gly Phe Thr His Gln Thr	Ser Ala Pro Asn Thr	Ser Thr Pro
12815	12820	12825
Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu	Gly Thr Ser Gly Thr	Pro Ser Ser
12830	12835	12840
Leu Pro Ser Pro Thr Ser Ala	Gly Pro Leu Leu Val	Pro Phe Thr
12845	12850	12855

Leu Asn	Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Gln Tyr Glu Glu	Asp Met His
12860	12865	12870	
His Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr Glu Arg	Val Leu Gln
12875	12880	12885	
Gly Leu	Leu Gly Pro Met Phe	Lys Asn Thr Ser Val	Gly Leu Leu
12890	12895	12900	
Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg Pro Glu	Lys Asn Gly
12905	12910	12915	
Ala Ala	Thr Gly Met Asp Ala	Ile Cys Ser His Arg	Leu Asp Pro
12920	12925	12930	
Lys Ser	Pro Gly Leu Asn Arg	Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser
12935	12940	12945	
Gln Leu	Thr His Gly Ile Lys	Glu Leu Gly Pro Tyr	Thr Leu Asp
12950	12955	12960	
Arg Asn	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr His Arg	Ser Ser Val
12965	12970	12975	
Ala Pro	Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Ser Thr Val Asp	Leu Gly Thr
12980	12985	12990	
Ser Gly	Thr Pro Ser Ser Leu	Pro Ser Pro Thr Thr	Ala Val Pro
12995	13000	13005	
Leu Leu	Val Pro Phe Thr Leu	Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu Gln
13010	13015	13020	
Tyr Gly	Glu Asp Met Arg His	Pro Gly Ser Arg Lys	Phe Asn Thr
13025	13030	13035	
Thr Glu	Arg Val Leu Gln Gly	Leu Leu Gly Pro Leu	Phe Lys Asn
13040	13045	13050	
Ser Ser	Val Gly Pro Leu Tyr	Ser Gly Cys Arg Leu	Ile Ser Leu
13055	13060	13065	
Arg Ser	Glu Lys Asp Gly Ala	Ala Thr Gly Val Asp	Ala Ile Cys
13070	13075	13080	
Thr His	His Leu Asn Pro Gln	Ser Pro Gly Leu Asp	Arg Glu Gln

13085	13090	13095
Leu Tyr Trp Gln Leu Ser Gln Met Thr Asn Gly Ile Lys Glu Leu		
13100	13105	13110
Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe		
13115	13120	13125
Thr His Arg Ser Ser Gly Leu Thr Thr Ser Thr Pro Trp Thr Ser		
13130	13135	13140
Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Pro Val Pro Ser		
13145	13150	13155
Pro Thr Thr Thr Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe		
13160	13165	13170
Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asn Met Gly His Pro Gly		
13175	13180	13185
Ser Arg Lys Phe Asn Ile Thr Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu Leu		
13190	13195	13200
Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly		
13205	13210	13215
Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Val Ala Thr		
13220	13225	13230
Arg Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Lys Ile Pro		
13235	13240	13245
Gly Leu Asp Arg Gln Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr		
13250	13255	13260
His Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser		
13265	13270	13275
Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr		
13280	13285	13290
Ser Thr Pro Gly Thr Phe Thr Val Gln Pro Glu Thr Ser Glu Thr		
13295	13300	13305
Pro Ser Ser Leu Pro Gly Pro Thr Ala Thr Gly Pro Val Leu Leu		
13310	13315	13320

Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu  
13325 13330 13335

Asp Met Arg Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg  
13340 13345 13350

Val Leu Gln Gly Leu Leu Met Pro Leu Phe Lys Asn Thr Ser Val  
13355 13360 13365

Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu  
13370 13375 13380

Lys Asp Gly Ala Ala Thr Arg Val Asp Ala Val Cys Thr His Arg  
13385 13390 13395

Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu Tyr Trp  
13400 13405 13410

Lys Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr  
13415 13420 13425

Thr Leu Asp Arg His Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln  
13430 13435 13440

Ser Ser Met Thr Thr Thr Arg Thr Pro Asp Thr Ser Thr Met His  
13445 13450 13455

Leu Ala Thr Ser Arg Thr Pro Ala Ser Leu Ser Gly Pro Met Thr  
13460 13465 13470

Ala Ser Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr Ile Asn Phe Thr Ile Thr  
13475 13480 13485

Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met His His Pro Gly Ser Arg Lys  
13490 13495 13500

Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Val  
13505 13510 13515

Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu  
13520 13525 13530

Thr Leu Leu Arg Pro Lys Lys Asp Gly Ala Ala Thr Lys Val Asp  
13535 13540 13545

Ala Ile Cys Thr Tyr Arg Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp

13550	13555	13560
Arg Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser Gln Leu Thr	His Ser Ile
13565	13570	13575
Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg Asp Ser	Leu Tyr Val
13580	13585	13590
Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser	Ser Val Pro Thr Thr	Ser Ile Pro
13595	13600	13605
Gly Thr Pro Thr Val Asp Leu	Gly Thr Ser Gly Thr	Pro Val Ser
13610	13615	13620
Lys Pro Gly Pro Ser Ala Ala	Ser Pro Leu Leu Val	Leu Phe Thr
13625	13630	13635
Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Arg Tyr Glu Glu	Asn Met Gln
13640	13645	13650
His Pro Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr Glu Arg	Val Leu Gln
13655	13660	13665
Gly Leu Leu Arg Ser Leu Phe	Lys Ser Thr Ser Val	Gly Pro Leu
13670	13675	13680
Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg Pro Glu	Lys Asp Gly
13685	13690	13695
Thr Ala Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr His His	Pro Asp Pro
13700	13705	13710
Lys Ser Pro Arg Leu Asp Arg	Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser
13715	13720	13725
Gln Leu Thr His Asn Ile Thr	Glu Leu Gly Pro Tyr	Ala Leu Asp
13730	13735	13740
Asn Asp Ser Leu Phe Val Asn	Gly Phe Thr His Arg	Ser Ser Val
13745	13750	13755
Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Pro Thr Val Tyr	Leu Gly Ala
13760	13765	13770
Ser Lys Thr Pro Ala Ser Ile	Phe Gly Pro Ser Ala	Ala Ser His
13775	13780	13785

Leu Leu	Ile Leu Phe Thr Leu	Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu Arg
13790	13795	13800	
Tyr Glu	Glu Asn Met Trp Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr
13805	13810	13815	
Glu Arg	Val Leu Gln Gly Leu	Leu Arg Pro Leu Phe	Lys Asn Thr
13820	13825	13830	
Ser Val	Gly Pro Leu Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg
13835	13840	13845	
Pro Glu	Lys Asp Gly Glu Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr
13850	13855	13860	
His Arg	Pro Asp Pro Thr Gly	Pro Gly Leu Asp Arg	Glu Gln Leu
13865	13870	13875	
Tyr Leu	Glu Leu Ser Gln Leu	Thr His Ser Ile Thr	Glu Leu Gly
13880	13885	13890	
Pro Tyr	Thr Leu Asp Arg Asp	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr
13895	13900	13905	
His Arg	Ser Ser Val Pro Thr	Thr Ser Thr Gly Val	Val Ser Glu
13910	13915	13920	
Glu Pro	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Asn Asn Leu	Arg Tyr Met
13925	13930	13935	
Ala Asp	Met Gly Gln Pro Gly	Ser Leu Lys Phe Asn	Ile Thr Asp
13940	13945	13950	
Asn Val	Met Gln His Leu Leu	Ser Pro Leu Phe Gln	Arg Ser Ser
13955	13960	13965	
Leu Gly	Ala Arg Tyr Thr Gly	Cys Arg Val Ile Ala	Leu Arg Ser
13970	13975	13980	
Val Lys	Asn Gly Ala Glu Thr	Arg Val Asp Leu Leu	Cys Thr Tyr
13985	13990	13995	
Leu Gln	Pro Leu Ser Gly Pro	Gly Leu Pro Ile Lys	Gln Val Phe
14000	14005	14010	
His Glu	Leu Ser Gln Gln Thr	His Gly Ile Thr Arg	Leu Gly Pro

14015	14020	14025
Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Ser	Leu Tyr Leu Asn Gly	Tyr Asn Glu
14030	14035	14040
Pro Gly Pro Asp Glu Pro Pro	Thr Thr Pro Lys Pro	Ala Thr Thr
14045	14050	14055
Phe Leu Pro Pro Leu Ser Glu	Ala Thr Thr Ala Met	Gly Tyr His
14060	14065	14070
Leu Lys Thr Leu Thr Leu Asn	Phe Thr Ile Ser Asn	Leu Gln Tyr
14075	14080	14085
Ser Pro Asp Met Gly Lys Gly	Ser Ala Thr Phe Asn	Ser Thr Glu
14090	14095	14100
Gly Val Leu Gln His Leu Leu	Arg Pro Leu Phe Gln	Lys Ser Ser
14105	14110	14115
Met Gly Pro Phe Tyr Leu Gly	Cys Gln Leu Ile Ser	Leu Arg Pro
14120	14125	14130
Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr	Gly Val Asp Thr Thr	Cys Thr Tyr
14135	14140	14145
His Pro Asp Pro Val Gly Pro	Gly Leu Asp Ile Gln	Gln Leu Tyr
14150	14155	14160
Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr	His Gly Val Thr Gln	Leu Gly Phe
14165	14170	14175
Tyr Val Leu Asp Arg Asp Ser	Leu Phe Ile Asn Gly	Tyr Ala Pro
14180	14185	14190
Gln Asn Leu Ser Ile Arg Gly	Glu Tyr Gln Ile Asn	Phe His Ile
14195	14200	14205
Val Asn Trp Asn Leu Ser Asn	Pro Asp Pro Thr Ser	Ser Glu Tyr
14210	14215	14220
Ile Thr Leu Leu Arg Asp Ile	Gln Asp Lys Val Thr	Thr Leu Tyr
14225	14230	14235
Lys Gly Ser Gln Leu His Asp	Thr Phe Arg Phe Cys	Leu Val Thr
14240	14245	14250



Asn Leu	Thr Met Asp Ser Val	Leu Val Thr Val Lys	Ala Leu Phe
14255	14260	14265	
Ser Ser	Asn Leu Asp Pro Ser	Leu Val Glu Gln Val	Phe Leu Asp
14270	14275	14280	
Lys Thr	Leu Asn Ala Ser Phe	His Trp Leu Gly Ser	Thr Tyr Gln
14285	14290	14295	
Leu Val	Asp Ile His Val Thr	Glu Met Glu Ser Ser	Val Tyr Gln
14300	14305	14310	
Pro Thr	Ser Ser Ser Ser Thr	Gln His Phe Tyr Leu	Asn Phe Thr
14315	14320	14325	
Ile Thr	Asn Leu Pro Tyr Ser	Gln Asp Lys Ala Gln	Pro Gly Thr
14330	14335	14340	
Thr Asn	Tyr Gln Arg Asn Lys	Arg Asn Ile Glu Asp	Ala Leu Asn
14345	14350	14355	
Gln Leu	Phe Arg Asn Ser Ser	Ile Lys Ser Tyr Phe	Ser Asp Cys
14360	14365	14370	
Gln Val	Ser Thr Phe Arg Ser	Val Pro Asn Arg His	His Thr Gly
14375	14380	14385	
Val Asp	Ser Leu Cys Asn Phe	Ser Pro Leu Ala Arg	Arg Val Asp
14390	14395	14400	
Arg Val	Ala Ile Tyr Glu Glu	Phe Leu Arg Met Thr	Arg Asn Gly
14405	14410	14415	
Thr Gln	Leu Gln Asn Phe Thr	Leu Asp Arg Ser Ser	Val Leu Val
14420	14425	14430	
Asp Gly	Tyr Ser Pro Asn Arg	Asn Glu Pro Leu Thr	Gly Asn Ser
14435	14440	14445	
Asp Leu	Pro Phe Trp Ala Val	Ile Leu Ile Gly Leu	Ala Gly Leu
14450	14455	14460	
Leu Gly	Val Ile Thr Cys Leu	Ile Cys Gly Val Leu	Val Thr Thr
14465	14470	14475	
Arg Arg	Arg Lys Lys Glu Gly	Glu Tyr Asn Val Gln	Gln Gln Cys

14480                      14485                      14490  
 Pro Gly Tyr Tyr Gln Ser His Leu Asp Leu Glu Asp Leu Gln  
 14495                      14500                      14505  
 <210> 149  
 <211> 690  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 149  
 Met Ala Pro Trp Pro Glu Leu Gly Asp Ala Gln Pro Asn Pro Asp Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Tyr Leu Glu Gly Ala Ala Gly Gln Gln Pro Thr Ala Pro Asp Lys Ser  
 20                      25                      30  
 Lys Glu Thr Asn Lys Thr Asp Asn Thr Glu Ala Pro Val Thr Lys Ile  
 35                      40                      45  
 Glu Leu Leu Pro Ser Tyr Ser Thr Ala Thr Leu Ile Asp Glu Pro Thr  
 50                      55                      60  
 Glu Val Asp Asp Pro Trp Asn Leu Pro Thr Leu Gln Asp Ser Gly Ile  
 65                      70                      75                      80  
 Lys Trp Ser Glu Arg Asp Thr Lys Gly Lys Ile Leu Cys Phe Phe Gln  
 85                      90                      95  
 Gly Ile Gly Arg Leu Ile Leu Leu Leu Gly Phe Leu Tyr Phe Phe Val  
 100                      105                      110  
 Cys Ser Leu Asp Ile Leu Ser Ser Ala Phe Gln Leu Val Gly Gly Lys  
 115                      120                      125  
 Met Ala Gly Gln Phe Phe Ser Asn Ser Ser Ile Met Ser Asn Pro Leu  
 130                      135                      140  
 Leu Gly Leu Val Ile Gly Val Leu Val Thr Val Leu Val Gln Ser Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Ser Thr Ser Thr Ser Ile Val Val Ser Met Val Ser Ser Ser Leu Leu  
 165                      170                      175  
 Thr Val Arg Ala Ala Ile Pro Ile Ile Met Gly Ala Asn Ile Gly Thr  
 180                      185                      190

Ser Ile Thr Asn Thr Ile Val Ala Leu Met Gln Val Gly Asp Arg Ser  
195 200 205

Glu Phe Arg Arg Ala Phe Ala Gly Ala Thr Val His Asp Phe Phe Asn  
210 215 220

Trp Leu Ser Val Leu Val Leu Leu Pro Val Glu Val Ala Thr His Tyr  
225 230 235 240

Leu Glu Ile Ile Thr Gln Leu Ile Val Glu Ser Phe His Phe Lys Asn  
245 250 255

Gly Glu Asp Ala Pro Asp Leu Leu Lys Val Ile Thr Lys Pro Phe Thr  
260 265 270

Lys Leu Ile Val Gln Leu Asp Lys Lys Val Ile Ser Gln Ile Ala Met  
275 280 285

Asn Asp Glu Lys Ala Lys Asn Lys Ser Leu Val Lys Ile Trp Cys Lys  
290 295 300

Thr Phe Thr Asn Lys Thr Gln Ile Asn Val Thr Val Pro Ser Thr Ala  
305 310 315 320

Asn Cys Thr Ser Pro Ser Leu Cys Trp Thr Asp Gly Ile Gln Asn Trp  
325 330 335

Thr Met Lys Asn Val Thr Tyr Lys Glu Asn Ile Ala Lys Cys Gln His  
340 345 350

Ile Phe Val Asn Phe His Leu Pro Asp Leu Ala Val Gly Thr Ile Leu  
355 360 365

Leu Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu Cys Gly Cys Leu Ile Met Ile Val  
370 375 380

Lys Ile Leu Gly Ser Val Leu Lys Gly Gln Val Ala Thr Val Ile Lys  
385 390 395 400

Lys Thr Ile Asn Thr Asp Phe Pro Phe Pro Phe Ala Trp Leu Thr Gly  
405 410 415

Tyr Leu Ala Ile Leu Val Gly Ala Gly Met Thr Phe Ile Val Gln Ser  
420 425 430

Ser Ser Val Phe Thr Ser Ala Leu Thr Pro Leu Ile Gly Ile Gly Val

435                      440                      445  
 Ile Thr Ile Glu Arg Ala Tyr Pro Leu Thr Leu Gly Ser Asn Ile Gly  
 450                      455                      460  
 Thr Thr Thr Thr Ala Ile Leu Ala Ala Leu Ala Ser Pro Gly Asn Ala  
  
 465                      470                      475                      480  
 Leu Arg Ser Ser Leu Gln Ile Ala Leu Cys His Phe Phe Phe Asn Ile  
 485                      490                      495  
 Ser Gly Ile Leu Leu Trp Tyr Pro Ile Pro Phe Thr Arg Leu Pro Ile  
 500                      505                      510  
 Arg Met Ala Lys Gly Leu Gly Asn Ile Ser Ala Lys Tyr Arg Trp Phe  
 515                      520                      525  
 Ala Val Phe Tyr Leu Ile Ile Phe Phe Phe Leu Ile Pro Leu Thr Val  
  
 530                      535                      540  
 Phe Gly Leu Ser Leu Ala Gly Trp Arg Val Leu Val Gly Val Gly Val  
 545                      550                      555                      560  
 Pro Val Val Phe Ile Ile Ile Leu Val Leu Cys Leu Arg Leu Leu Gln  
 565                      570                      575  
 Ser Arg Cys Pro Arg Val Leu Pro Lys Lys Leu Gln Asn Trp Asn Phe  
 580                      585                      590  
 Leu Pro Leu Trp Met Arg Ser Leu Lys Pro Trp Asp Ala Val Val Ser  
  
 595                      600                      605  
 Lys Phe Thr Gly Cys Phe Gln Met Arg Cys Cys Cys Cys Arg Val  
 610                      615                      620  
 Cys Cys Arg Ala Cys Cys Leu Leu Cys Asp Cys Pro Lys Cys Cys Arg  
 625                      630                      635                      640  
 Cys Ser Lys Cys Cys Glu Asp Leu Glu Glu Ala Gln Glu Gly Gln Asp  
 645                      650                      655  
 Val Pro Val Lys Ala Pro Glu Thr Phe Asp Asn Ile Thr Ile Ser Arg  
  
 660                      665                      670  
 Glu Ala Gln Gly Glu Val Pro Ala Ser Asp Ser Lys Thr Glu Cys Thr  
 675                      680                      685

Ala Leu

690

<210> 150

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Pro Leu Ser Leu Gly Ala Glu Met Trp Gly Pro Glu Ala Trp Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Leu Glu Thr Ser Asp Val Val Thr Val Val Leu Gly Gln Asp Ala

35 40 45

Lys Leu Pro Cys Phe Tyr Arg Gly Asp Ser Gly Glu Gln Val Gly Gln

50 55 60

Val Ala Trp Ala Arg Val Asp Ala Gly Glu Gly Ala Gln Glu Leu Ala

65 70 75 80

Leu Leu His Ser Lys Tyr Gly Leu His Val Ser Pro Ala Tyr Glu Gly

85 90 95

Arg Val Glu Gln Pro Pro Pro Pro Arg Asn Pro Leu Asp Gly Ser Val

100 105 110

Leu Leu Arg Asn Ala Val Gln Ala Asp Glu Gly Glu Tyr Glu Cys Arg

115 120 125

Val Ser Thr Phe Pro Ala Gly Ser Phe Gln Ala Arg Leu Arg Leu Arg

130 135 140

Val Leu Val Pro Pro Leu Pro Ser Leu Asn Pro Gly Pro Ala Leu Glu

145 150 155 160

Glu Gly Gln Gly Leu Thr Leu Ala Ala Ser Cys Thr Ala Glu Gly Ser

165 170 175

Pro Ala Pro Ser Val Thr Trp Asp Thr Glu Val Lys Gly Thr Thr Ser

180 185 190

Ser Arg Ser Phe Lys His Ser Arg Ser Ala Ala Val Thr Ser Glu Phe

195	200	205	
His Leu Val Pro Ser Arg Ser Met Asn Gly Gln Pro Leu Thr Cys Val			
210	215	220	
Val Ser His Pro Gly Leu Leu Gln Asp Gln Arg Ile Thr His Ile Leu			
225	230	235	240
His Val Ser Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val Arg Gly Leu Glu Asp Gln			
245	250	255	
Asn Leu Trp His Ile Gly Arg Glu Gly Ala Met Leu Lys Cys Leu Ser			
260	265	270	
Glu Gly Gln Pro Pro Pro Ser Tyr Asn Trp Thr Arg Leu Asp Gly Pro			
275	280	285	
Leu Pro Ser Gly Val Arg Val Asp Gly Asp Thr Leu Gly Phe Pro Pro			
290	295	300	
Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Ile Tyr Val Cys His Val Ser Asn Glu			
305	310	315	320
Phe Ser Ser Arg Asp Ser Gln Val Thr Val Asp Val Leu Asp Pro Gln			
325	330	335	
Glu Asp Ser Gly Lys Gln Val Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Val			
340	345	350	
Val Gly Val Ile Ala Ala Leu Leu Phe Cys Leu Leu Val Val Val Val			
355	360	365	
Val Leu Met Ser Arg Tyr His Arg Arg Lys Ala Gln Gln Met Thr Gln			
370	375	380	
Lys Tyr Glu Glu Glu Leu Thr Leu Thr Arg Glu Asn Ser Ile Arg Arg			
385	390	395	400
Leu His Ser His His Thr Asp Pro Arg Ser Gln Pro Glu Glu Ser Val			
405	410	415	
Gly Leu Arg Ala Glu Gly His Pro Asp Ser Leu Lys Asp Asn Ser Ser			
420	425	430	
Cys Ser Val Met Ser Glu Glu Pro Glu Gly Arg Ser Tyr Ser Thr Leu			
435	440	445	

Thr Thr Val Arg Glu Ile Glu Thr Gln Thr Glu Leu Leu Ser Pro Gly  
450 455 460

Ser Gly Arg Ala Glu Glu Glu Glu Asp Gln Asp Glu Gly Ile Lys Gln  
465 470 475 480

Ala Met Asn His Phe Val Gln Glu Asn Gly Thr Leu Arg Ala Lys Pro  
485 490 495

Thr Gly Asn Gly Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Gly His Leu Val  
500 505 510

<210> 151  
<211> 764  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 151

Leu Gly Ala Thr Gly His Asn Phe Thr Leu His Leu Arg Lys Asn Arg  
1 5 10 15

Asp Leu Leu Gly Ser Gly Tyr Thr Glu Thr Tyr Thr Ala Ala Asn Gly  
20 25 30

Ser Glu Val Thr Glu Gln Pro Arg Gly Gln Asp His Cys Phe Tyr Gln  
35 40 45

Gly His Val Glu Gly Tyr Pro Asp Ser Ala Ala Ser Leu Ser Thr Cys  
50 55 60

Ala Gly Leu Arg Gly Phe Phe Gln Val Gly Ser Asp Leu His Leu Ile  
65 70 75 80

Glu Pro Leu Asp Glu Gly Gly Glu Gly Gly Arg His Ala Val Tyr Gln  
85 90 95

Ala Glu His Leu Leu Gln Thr Ala Gly Thr Cys Gly Val Ser Asp Asp  
100 105 110

Ser Leu Gly Ser Leu Leu Gly Pro Arg Thr Ala Ala Val Phe Arg Pro  
115 120 125

Arg Pro Gly Asp Ser Leu Pro Ser Arg Glu Thr Arg Tyr Val Glu Leu  
130 135 140

Tyr Val Val Val Asp Asn Ala Glu Phe Gln Met Leu Gly Ser Glu Ala

145 150 155 160

Ala Val Arg His Arg Val Leu Glu Val Val Asn His Val Asp Lys Leu

165 170 175

Tyr Gln Lys Leu Asn Phe Arg Val Val Leu Val Gly Leu Glu Ile Trp

180 185 190

Asn Ser Gln Asp Arg Phe His Val Ser Pro Asp Pro Ser Val Thr Leu

195 200 205

Glu Asn Leu Leu Thr Trp Gln Ala Arg Gln Arg Thr Arg Arg His Leu

210 215 220

His Asp Asn Val Gln Leu Ile Thr Gly Val Asp Phe Thr Gly Thr Thr

225 230 235 240

Val Gly Phe Ala Arg Val Ser Ala Met Cys Ser His Ser Ser Gly Ala

245 250 255

Val Asn Gln Asp His Ser Lys Asn Pro Val Gly Val Ala Cys Thr Met

260 265 270

Ala His Glu Met Gly His Asn Leu Gly Met Asp His Asp Glu Asn Val

275 280 285

Gln Gly Cys Arg Cys Gln Glu Arg Phe Glu Ala Gly Arg Cys Ile Met

290 295 300

Ala Gly Ser Ile Gly Ser Ser Phe Pro Arg Met Phe Ser Asp Cys Ser

305 310 315 320

Gln Ala Tyr Leu Glu Ser Phe Leu Glu Arg Pro Gln Ser Val Cys Leu

325 330 335

Ala Asn Ala Pro Asp Leu Ser His Leu Val Gly Gly Pro Val Cys Gly

340 345 350

Asn Leu Phe Val Glu Arg Gly Glu Gln Cys Asp Cys Gly Pro Pro Glu

355 360 365

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

370 375 380

Gly Ala Gln Cys Ala His Gly Thr Cys Cys Gln Glu Cys Lys Val Lys



385						390						395						400
Pro	Ala	Gly	Glu	Leu	Cys	Arg	Pro	Lys	Lys	Asp	Met	Cys	Asp	Leu	Glu			
					405						410						415	
Glu	Phe	Cys	Asp	Gly	Arg	His	Pro	Glu	Cys	Pro	Glu	Asp	Ala	Phe	Gln			
					420						425						430	
Glu	Asn	Gly	Thr	Pro	Cys	Ser	Gly	Gly	Tyr	Cys	Tyr	Asn	Gly	Ala	Cys			
					435						440						445	
Pro	Thr	Leu	Ala	Gln	Gln	Cys	Gln	Ala	Phe	Trp	Gly	Pro	Gly	Gly	Gln			
					450						455						460	
Ala	Ala	Glu	Glu	Ser	Cys	Phe	Ser	Tyr	Asp	Ile	Leu	Pro	Gly	Cys	Lys			
					465						470						480	
Ala	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala	Asp	Met	Cys	Gly	Val	Leu	Gln	Cys	Lys	Gly			
					485						490						495	
Gly	Gln	Gln	Pro	Leu	Gly	Arg	Ala	Ile	Cys	Ile	Val	Asp	Val	Cys	His			
					500						505						510	
Ala	Leu	Thr	Thr	Glu	Asp	Gly	Thr	Ala	Tyr	Glu	Pro	Val	Pro	Glu	Gly			
					515						520						525	
Thr	Arg	Cys	Gly	Pro	Glu	Lys	Val	Cys	Trp	Lys	Gly	Arg	Cys	Gln	Asp			
					530						535						540	
Leu	His	Val	Tyr	Arg	Ser	Ser	Asn	Cys	Ser	Ala	Gln	Cys	His	Asn	His			
					545						550						560	
Gly	Val	Cys	Asn	His	Lys	Gln	Glu	Cys	His	Cys	His	Ala	Gly	Trp	Ala			
					565						570						575	
Pro	Pro	His	Cys	Ala	Lys	Leu	Leu	Thr	Glu	Val	His	Ala	Ala	Ser	Gly			
					580						585						590	
Ser	Leu	Pro	Val	Phe	Val	Val	Val	Val	Leu	Val	Leu	Leu	Ala	Val	Val			
					595						600						605	
Leu	Val	Thr	Leu	Ala	Gly	Ile	Ile	Val	Tyr	Arg	Lys	Ala	Arg	Ser	Arg			
					610						615						620	
Ile	Leu	Ser	Arg	Asn	Val	Ala	Pro	Lys	Thr	Thr	Met	Gly	Arg	Ser	Asn			
					625						630						635	640

Pro Leu Phe His Gln Ala Ala Ser Arg Val Pro Ala Lys Gly Gly Ala  
645 650 655

Pro Ala Pro Ser Arg Gly Pro Gln Glu Leu Val Pro Thr Thr His Pro  
660 665 670

Gly Gln Pro Ala Arg His Pro Ala Ser Ser Val Ala Leu Lys Arg Pro  
675 680 685

Pro Pro Ala Pro Pro Val Thr Val Ser Ser Pro Pro Phe Pro Val Pro  
690 695 700

Val Tyr Thr Arg Gln Ala Pro Lys Gln Val Ile Lys Pro Thr Phe Ala  
705 710 715 720

Pro Pro Val Pro Pro Val Lys Pro Gly Ala Gly Ala Ala Asn Pro Gly  
725 730 735

Pro Ala Glu Gly Ala Val Gly Pro Lys Val Ala Leu Lys Pro Pro Ile  
740 745 750

Gln Arg Lys Gln Gly Ala Gly Ala Pro Thr Ala Pro  
755 760

<210> 152

<211> 819

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Met Gly Ser Gly Ala Arg Phe Pro Ser Gly Thr Leu Arg Val Arg Trp  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Leu Val Gly Pro Val Leu Gly Ala Ala Arg Pro  
20 25 30

Gly Phe Gln Gln Thr Ser His Leu Ser Ser Tyr Glu Ile Ile Thr Pro  
35 40 45

Trp Arg Leu Thr Arg Glu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Pro Tyr Ser Lys  
50 55 60

Gln Val Ser Tyr Val Ile Gln Ala Glu Gly Lys Glu His Ile Ile His  
65 70 75 80

Leu Glu Arg Asn Lys Asp Leu Leu Pro Glu Asp Phe Val Val Tyr Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Leu Ser Asp Cys Phe Gly Leu Arg Gly Leu Leu His Leu Glu Asn

130 135 140

Ala Ser Tyr Gly Ile Glu Pro Leu Gln Asn Ser Ser His Phe Glu His

145 150 155 160

Ile Ile Tyr Arg Met Asp Asp Val Tyr Lys Glu Pro Leu Lys Cys Gly

165 170 175

Val Ser Asn Lys Asp Ile Glu Lys Glu Thr Ala Lys Asp Glu Glu Glu

180 185 190

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

195 200 205

Pro Gln Thr Arg Tyr Val Glu Leu Phe Ile Val Val Asp Lys Glu Arg

210 215 220

Tyr Asp Met Met Gly Arg Asn Gln Thr Ala Val Arg Glu Glu Met Ile

225 230 235 240

Leu Leu Ala Asn Tyr Leu Asp Ser Met Tyr Ile Met Leu Asn Ile Arg

245 250 255

Ile Val Leu Val Gly Leu Glu Ile Trp Thr Asn Gly Asn Leu Ile Asn

260 265 270

Ile Val Gly Gly Ala Gly Asp Val Leu Gly Asn Phe Val Gln Trp Arg

275 280 285

Glu Lys Phe Leu Ile Thr Arg Arg Arg His Asp Ser Ala Gln Leu Val

290 295 300

Leu Lys Lys Gly Phe Gly Gly Thr Ala Gly Met Ala Phe Val Gly Thr

305 310 315 320

Val Cys Ser Arg Ser His Ala Gly Gly Ile Asn Val Phe Gly Gln Ile

325                                      330                                      335  
 Thr Val Glu Thr Phe Ala Ser Ile Val Ala His Glu Leu Gly His Asn  
  
 340                                      345                                      350  
 Leu Gly Met Asn His Asp Asp Gly Arg Asp Cys Ser Cys Gly Ala Lys  
 355                                      360                                      365  
 Ser Cys Ile Met Asn Ser Gly Ala Ser Gly Ser Arg Asn Phe Ser Ser  
 370                                      375                                      380  
 Cys Ser Ala Glu Asp Phe Glu Lys Leu Thr Leu Asn Lys Gly Gly Asn  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Cys Leu Leu Asn Ile Pro Lys Pro Asp Glu Ala Tyr Ser Ala Pro Ser  
  
 405                                      410                                      415  
 Cys Gly Asn Lys Leu Val Asp Ala Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Thr  
 420                                      425                                      430  
 Pro Lys Glu Cys Glu Leu Asp Pro Cys Cys Glu Gly Ser Thr Cys Lys  
 435                                      440                                      445  
 Leu Lys Ser Phe Ala Glu Cys Ala Tyr Gly Asp Cys Cys Lys Asp Cys  
 450                                      455                                      460  
 Arg Phe Leu Pro Gly Gly Thr Leu Cys Arg Gly Lys Thr Ser Glu Cys  
  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Asp Val Pro Glu Tyr Cys Asn Gly Ser Ser Gln Phe Cys Gln Pro Asp  
 485                                      490                                      495  
 Val Phe Ile Gln Asn Gly Tyr Pro Cys Gln Asn Asn Lys Ala Tyr Cys  
 500                                      505                                      510  
 Tyr Asn Gly Met Cys Gln Tyr Tyr Asp Ala Gln Cys Gln Val Ile Phe  
 515                                      520                                      525  
 Gly Ser Lys Ala Lys Ala Ala Pro Lys Asp Cys Phe Ile Glu Val Asn  
  
 530                                      535                                      540  
 Ser Lys Gly Asp Arg Phe Gly Asn Cys Gly Phe Ser Gly Asn Glu Tyr  
 545                                      550                                      555                                      560  
 Lys Lys Cys Ala Thr Gly Asn Ala Leu Cys Gly Lys Leu Gln Cys Glu  
 565                                      570                                      575

Asn Val Gln Glu Ile Pro Val Phe Gly Ile Val Pro Ala Ile Ile Gln  
580 585 590

Thr Pro Ser Arg Gly Thr Lys Cys Trp Gly Val Asp Phe Gln Leu Gly  
595 600 605

Ser Asp Val Pro Asp Pro Gly Met Val Asn Glu Gly Thr Lys Cys Gly  
610 615 620

Ala Gly Lys Ile Cys Arg Asn Phe Gln Cys Val Asp Ala Ser Val Leu  
625 630 635 640

Asn Tyr Asp Cys Asp Val Gln Lys Lys Cys His Gly His Gly Val Cys  
645 650 655

Asn Ser Asn Lys Asn Cys His Cys Glu Asn Gly Trp Ala Pro Pro Asn  
660 665 670

Cys Glu Thr Lys Gly Tyr Gly Gly Ser Val Asp Ser Gly Pro Thr Tyr  
675 680 685

Asn Glu Met Asn Thr Ala Leu Arg Asp Gly Leu Leu Val Phe Phe Phe  
690 695 700

Leu Ile Val Pro Leu Ile Val Cys Ala Ile Phe Ile Phe Ile Lys Arg  
705 710 715 720

Asp Gln Leu Trp Arg Ser Tyr Phe Arg Lys Lys Arg Ser Gln Thr Tyr  
725 730 735

Glu Ser Asp Gly Lys Asn Gln Ala Asn Pro Ser Arg Gln Pro Gly Ser  
740 745 750

Val Pro Arg His Val Ser Pro Val Thr Pro Pro Arg Glu Val Pro Ile  
755 760 765

Tyr Ala Asn Arg Phe Ala Val Pro Thr Tyr Ala Ala Lys Gln Pro Gln  
770 775 780

Gln Phe Pro Ser Arg Pro Pro Pro Pro Gln Pro Lys Val Ser Ser Gln  
785 790 795 800

Gly Asn Leu Ile Pro Ala Arg Pro Ala Pro Ala Pro Pro Leu Tyr Ser  
805 810 815

Ser Leu Thr

<210> 153

<211> 710

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Met Gly Gly Lys Gln Arg Asp Glu Asp Asp Glu Ala Tyr Gly Lys Pro

1 5 10 15

Val Lys Tyr Asp Pro Ser Phe Arg Gly Pro Ile Lys Asn Arg Ser Cys

20 25 30

Thr Asp Val Ile Cys Cys Val Leu Phe Leu Leu Phe Ile Leu Gly Tyr

35 40 45

Ile Val Val Gly Ile Val Ala Trp Leu Tyr Gly Asp Pro Arg Gln Val

50 55 60

Leu Tyr Pro Arg Asn Ser Thr Gly Ala Tyr Cys Gly Met Gly Glu Asn

65 70 75 80

Lys Asp Lys Pro Tyr Leu Leu Tyr Phe Asn Ile Phe Ser Cys Ile Leu

85 90 95

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

100 105 110

Pro Gln Val Cys Val Ser Ser Cys Pro Glu Asp Pro Trp Thr Val Gly

115 120 125

Lys Asn Glu Phe Ser Gln Thr Val Gly Glu Val Phe Tyr Thr Lys Asn

130 135 140

Arg Asn Phe Cys Leu Pro Gly Val Pro Trp Asn Met Thr Val Ile Thr

145 150 155 160

Ser Leu Gln Gln Glu Leu Cys Pro Ser Phe Leu Leu Pro Ser Ala Pro

165 170 175

Ala Leu Gly Arg Cys Phe Pro Trp Thr Asn Val Thr Pro Pro Ala Leu

180 185 190

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

195 200 205

Ile Asp Ser Leu Asn Ala Arg Asp Ile Ser Val Lys Ile Phe Glu Asp  
210 215 220

Phe Ala Gln Ser Trp Tyr Trp Ile Leu Val Ala Leu Gly Val Ala Leu  
225 230 235 240

Val Leu Ser Leu Leu Phe Ile Leu Leu Leu Arg Leu Val Ala Gly Pro  
245 250 255

Leu Val Leu Val Leu Ile Leu Gly Val Leu Gly Val Leu Ala Tyr Gly  
260 265 270

Ile Tyr Tyr Cys Trp Glu Glu Tyr Arg Val Leu Arg Asp Lys Gly Ala  
275 280 285

Ser Ile Ser Gln Leu Gly Phe Thr Thr Asn Leu Ser Ala Tyr Gln Ser  
290 295 300

Val Gln Glu Thr Trp Leu Ala Ala Leu Ile Val Leu Ala Val Leu Glu  
305 310 315 320

Ala Ile Leu Leu Leu Met Leu Ile Phe Leu Arg Gln Arg Ile Arg Ile  
325 330 335

Ala Ile Ala Leu Leu Lys Glu Ala Ser Lys Ala Val Gly Gln Met Met  
340 345 350

Ser Thr Met Phe Tyr Pro Leu Val Thr Phe Val Leu Leu Leu Ile Cys  
355 360 365

Ile Ala Tyr Trp Ala Met Thr Ala Leu Tyr Leu Ala Thr Ser Gly Gln  
370 375 380

Pro Gln Tyr Val Leu Trp Ala Ser Asn Ile Ser Ser Pro Gly Cys Glu  
385 390 395 400

Lys Val Pro Ile Asn Thr Ser Cys Asn Pro Thr Ala His Leu Val Asn  
405 410 415

Ser Ser Cys Pro Gly Leu Met Cys Val Phe Gln Gly Tyr Ser Ser Lys  
420 425 430

Gly Leu Ile Gln Arg Ser Val Phe Asn Leu Gln Ile Tyr Gly Val Leu  
435 440 445

Gly Leu Phe Trp Thr Leu Asn Trp Val Leu Ala Leu Gly Gln Cys Val

450                      455                      460  
 Leu Ala Gly Ala Phe Ala Ser Phe Tyr Trp Ala Phe His Lys Pro Gln  
 465                      470                      475                      480  
  
 Asp Ile Pro Thr Phe Pro Leu Ile Ser Ala Phe Ile Arg Thr Leu Arg  
                          485                      490                      495  
 Tyr His Thr Gly Ser Leu Ala Phe Gly Ala Leu Ile Leu Thr Leu Val  
                          500                      505                      510  
 Gln Ile Ala Arg Val Ile Leu Glu Tyr Ile Asp His Lys Leu Arg Gly  
                          515                      520                      525  
 Val Gln Asn Pro Val Ala Arg Cys Ile Met Cys Cys Phe Lys Cys Cys  
                          530                      535                      540  
  
 Leu Trp Cys Leu Glu Lys Phe Ile Lys Phe Leu Asn Arg Asn Ala Tyr  
 545                      550                      555                      560  
 Ile Met Ile Ala Ile Tyr Gly Lys Asn Phe Cys Val Ser Ala Lys Asn  
                          565                      570                      575  
 Ala Phe Met Leu Leu Met Arg Asn Ile Val Arg Val Val Val Leu Asp  
                          580                      585                      590  
 Lys Val Thr Asp Leu Leu Leu Phe Phe Gly Lys Leu Leu Val Val Gly  
                          595                      600                      605  
  
 Gly Val Gly Val Leu Ser Phe Phe Phe Phe Ser Gly Arg Ile Pro Gly  
                          610                      615                      620  
 Leu Gly Lys Asp Phe Lys Ser Pro His Leu Asn Tyr Tyr Trp Leu Pro  
 625                      630                      635                      640  
 Ile Met Thr Ser Ile Leu Gly Ala Tyr Val Ile Ala Ser Gly Phe Phe  
                          645                      650                      655  
 Ser Val Phe Gly Met Cys Val Asp Thr Leu Phe Leu Cys Phe Leu Glu  
                          660                      665                      670  
  
 Asp Leu Glu Arg Asn Asn Gly Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Tyr Met Ser  
                          675                      680                      685  
 Lys Ser Leu Leu Lys Ile Leu Gly Lys Lys Asn Glu Ala Pro Pro Asp  
                          690                      695                      700



Asn Lys Lys Arg Lys Lys

705 710

<210> 154

<211> 333

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Met Ala Cys Ser Arg Pro Pro Ser Gln Cys Glu Pro Thr Ser Leu Pro

1 5 10 15

Pro Gly Pro Pro Ala Gly Arg Arg His Leu Pro Leu Ser Arg Arg Arg

20 25 30

Arg Glu Met Ser Ser Asn Lys Glu Gln Arg Ser Ala Val Phe Val Ile

35 40 45

Leu Phe Ala Leu Ile Thr Ile Leu Ile Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Ala

50 55 60

Asn Glu Val Phe His Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Arg Ser Arg Arg Pro

65 70 75 80

Val Asn Leu Lys Lys Trp Ser Ile Thr Asp Gly Tyr Val Pro Ile Leu

85 90 95

Gly Asn Lys Thr Leu Pro Ser Arg Cys His Gln Cys Val Ile Val Ser

100 105 110

Ser Ser Ser His Leu Leu Gly Thr Lys Leu Gly Pro Glu Ile Glu Arg

115 120 125

Ala Glu Cys Thr Ile Arg Met Asn Asp Ala Pro Thr Thr Gly Tyr Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Phe Arg Val Leu Arg Arg Pro Gln Glu Phe Val Asn Arg Thr Pro

165 170 175

Glu Thr Val Phe Ile Phe Trp Gly Pro Pro Ser Lys Met Gln Lys Pro

180 185 190

Gln Gly Ser Leu Val Arg Val Ile Gln Arg Ala Gly Leu Val Phe Pro

195										200										205																											
Asn	Met	Glu	Ala	Tyr	Ala	Val	Ser	Pro	Gly	Arg	Met	Arg	Gln	Phe	Asp																																
210					215					220																																					
Asp	Leu	Phe	Arg	Gly	Glu	Thr	Gly	Lys	Asp	Arg	Glu	Lys	Ser	His	Ser																																
225					230					235					240																																
Trp	Leu	Ser	Thr	Gly	Trp	Phe	Thr	Met	Val	Ile	Ala	Val	Glu	Leu	Cys																																
					245					250					255																																
Asp	His	Val	His	Val	Tyr	Gly	Met	Val	Pro	Pro	Asn	Tyr	Cys	Ser	Gln																																
					260					265					270																																
Arg	Pro	Arg	Leu	Gln	Arg	Met	Pro	Tyr	His	Tyr	Tyr	Glu	Pro	Lys	Gly																																
275					280					285																																					
Pro	Asp	Glu	Cys	Val	Thr	Tyr	Ile	Gln	Asn	Glu	His	Ser	Arg	Lys	Gly																																
290					295					300																																					
Asn	His	His	Arg	Phe	Ile	Thr	Glu	Lys	Arg	Val	Phe	Ser	Ser	Trp	Ala																																
305					310					315					320																																
Gln	Leu	Tyr	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	His	Pro	Ser	Trp	Thr																																			
					325					330																																					
<210>																155																															
<211>																120																															
<212>																PRT																															
<213>																Artificial Sequence																															
<220><223>																Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																															
<400>																155																															
Gln	Val	Lys	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala																																
1					5					10					15																																
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr																																
					20					25					30																																
Trp	Met	Gln	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Asp	Trp	Ile																																
35										40										45																											
Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Asn	Thr	Arg	Tyr	Thr	His	Lys	Phe																																
50					55					60																																					

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala  
115 120

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 157

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Tyr Pro Gly Asp Gly Asn

1 5

<210> 158

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

Gly Glu Gly Asn Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 159

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ile Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Ile Leu Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 161

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Gly

1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Gln His His Tyr Gly Ile Leu Pro Thr

1 5

<210> 163

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr 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 Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<

400> 164

Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Asp Tyr

1 5

<210> 165

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Ser Tyr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Trp Thr Ser Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 167

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

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 Asp Leu Ile His Asn Trp

20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

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

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Asp Leu Ile His Asn Trp Leu Ala

1 5

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Gln Gln Tyr Trp Thr Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 171

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Gly Arg Val Ala Phe His Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Met

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 His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe

1 5



<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

Gly Arg Val Ala Phe His

1 5

<210> 174

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

His Arg Gly Phe Asp Val Gly His Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 175

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

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 Ser Ser Glu Thr Leu Val His Ser

20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

<210> 176  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
<400> 176

Glu Thr Leu Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
1 5 10

<210> 177  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
<400> 177

Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser  
1 5

<210> 178  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
<400> 178

Phe Gln Gly Ser Phe Asn Pro Leu Thr  
1 5

<210> 179  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 181

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

Ser Ser Ser Ser Ser Thr

1 5

<210> 182

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 183

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala

1 5

<210> 185

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 186

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 187

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

85 90 95  
 Ala Gly Thr Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Asp Phe Gly Met Asp Val Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

1 5

<210> 189

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

Ser Arg Ser Gly Arg Asp

1 5

<210> 190

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

Thr Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Asp Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 191

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

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 Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser 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 Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 195

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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

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

35 40 45

Ala Val Met Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Phe Tyr Thr 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 Gly Gly Asp Tyr Val Arg Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp



	100	105	110
	Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala		
	115	120	125
<210>	196		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400>	196		
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
1	5		
<210>	197		
<211>	6		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400>	197		
	Ser Tyr Asp Gly Ser Lys		
1	5		
<210>	198		
<211>	15		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
<400>	198		
	Asp Gly Gly Asp Tyr Val Arg Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val		
1	5	10	15
<210>	199		
<211>	108		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide		
<400>	199		

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 200

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 200

Gln Gly Ile Ser Tyr Tyr Leu Ala

1 5

<210> 201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 202

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

Gln Arg Tyr Asp Ser Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 203

<211> 706

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr Asn Glu Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr 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 Arg Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445  
 Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser  
  
 450 455 460  
 Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
 465 470 475 480  
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys  
 485 490 495  
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln  
 500 505 510  
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
  
 515 520 525  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
 530 535 540  
 Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys  
 545 550 555 560  
 Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 565 570 575  
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly  
  
 580 585 590  
 Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala  
 595 600 605  
 Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala  
 610 615 620  
 Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser  
 625 630 635 640  
 Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg  
  
 645 650 655

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala  
660 665 670

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala  
675 680 685

Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
690 695 700

Ser Ser

705

<210> 204

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile His Tyr Asn Glu Lys

50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr 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 Cys  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385                      390                      395                      400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr Val Asp  
                          405                      410                      415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
                          420                      425                      430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
                          435                      440                      445  
 Gly

<210> 205  
 <211> 249  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide  
 <400> 205

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

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

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser  
                          100                      105                      110  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu  
                          115                      120                      125  
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser



130 135 140  
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser  
 145 150 155 160

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

Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly  
 225 230 235 240  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 245

<210> 206

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 207

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[illegible]

195 200 205  
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp

210 215 220  
Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met  
225 230 235 240  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
245 250  
<210> 209  
<211> 253  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide  
<400> 209  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly

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

65 70 75 80  
Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe  
85 90 95  
Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115 120 125  
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Met

130 135 140

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

195 200 205  
 Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val  
 210 215 220  
 Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr  
 225 230 235 240  
 Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 245 250

<210> 210

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 210

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr 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 Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60  
 Pro Asp Arg Phe 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 Gln Asn  
 85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 115 120 125  
 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Gln Ser Gly Ala Glu  
 130 135 140  
 Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Trp Leu Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly  
 165 170 175  
 His Cys Leu Glu Trp Ile Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ile  
 180 185 190  
 His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys  
 195 200 205  
 Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp  
 210 215 220  
 Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met  
 225 230 235 240  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Ala Ser  
 245 250 255  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 260 265 270  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 275 280 285  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 290 295 300  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 305 310 315 320  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 325 330 335  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

340 345 350  
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
355 360 365  
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val

370 375 380  
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
385 390 395 400  
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
405 410 415  
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
420 425 430  
Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

435 440 445  
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
450 455 460  
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
465 470 475 480  
Pro Gly

<210> 211

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 211

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

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

50                                      55                                      60  
 Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe  
                                     85                                      90                                      95  
 Cys Ala Arg Leu Arg Asn Trp Asp Glu Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
                                     100                                      105                                      110  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
                                     115                                      120                                      125  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Met  
  
 130                                      135                                      140  
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Thr  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys  
                                     165                                      170                                      175  
 Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu  
                                     180                                      185                                      190  
 Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
  
 195                                      200                                      205  
 Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val  
                                     210                                      215                                      220  
 Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ala Ser  
                                     245                                      250                                      255  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
  
 260                                      265                                      270  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
                                     275                                      280                                      285  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
                                     290                                      295                                      300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val

370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

420 425 430

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

435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

465 470 475 480

Pro Gly

<210> 212

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

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

1 5 10 15



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

450

<210> 213

<211> 210

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                      70                      75                      80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg  
                     85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                     100                      105                      110  
 Pro Ser Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val  
                     115                      120                      125

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

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly  
                     195                      200                      205

Glu Cys  
                     210

<210> 214

<211> 221

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

Glu Leu Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr 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 Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe 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 Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser

115 120 125

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

195 200 205

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220