



공개특허 10-2024-0167101



(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 씨라퓨티스, 임크.
미국 02451 매사추세츠 월섬 써드 애비뉴 180 쇠
스쓰 플로어
- (72) 별명자
창, 그레고리, 피.
미국 02155 메사추세츠주 메드포드 손더스 스트리
트 143
청, 안, 에프.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

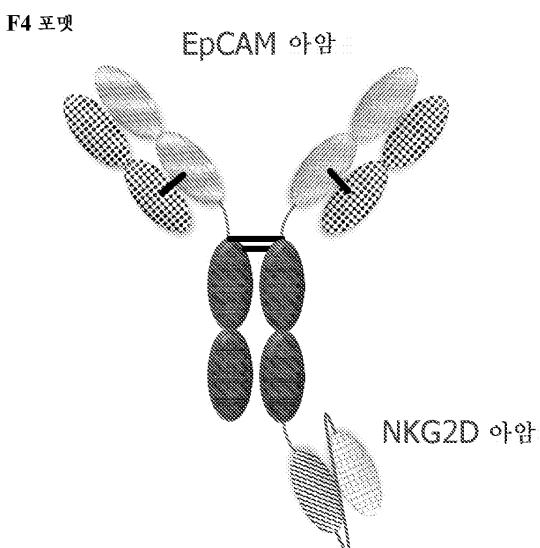
전체 청구항 수 : 총 1 항

(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.

대 표 도 - 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, 윌리암

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 텐싱턴 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-038W0_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, 페포린 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 건강한 자가-세포와 직면할 때, 그들의 활성은 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 패밀리 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 메카니즘에 의해 종양형성 및 종양 증식을 진행시키는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.

[0013] 나트륨-의존성 포스페이트 수송 단백질 2b (NaPi2b)는 Na⁺ 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 Ca²⁺-비의존성 세포 부착에 관여하는 세포 부착 분자의 패밀리인 넥틴 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 아폽토시스를 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 하게는 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 초과의 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), 네틴 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_HH 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), 네틴 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, 종양-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 디슬피드 브릿지를 형성하는 scFv-표적화 EpCAM의 중쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0027] 본 개시내용의 일부 단백질은 중쇄 가변 도메인으로부터의 C44와 경쇄 가변 도메인으로부터의 C100 사이에 디슬피드 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)₄ (G4S)₄ (SEQ ID NO:20 6)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 scFv^o

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, 디슬퍼드 브릿지는 scFv의 중쇄 가변 도메인과 scFv의 경쇄 가변 도메인 사이에 형성된다. 특정 실시양태에서, 디슬퍼드 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%) 동일한 및 SEQ ID NO:58과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 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:127와 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 네틴4에 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 헌지 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 1**은 이종이량체성 다중-특이적 항체 (삼중특이적 결합 단백질 (TriNKEET))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 이종이량체성 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 시노몰구스 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 뎁타와 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- α 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- α 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 융점을 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- γ 의 수준을 입증하고; 도 19c는 CD107a 및 IFN- γ 의 수준을 입증한다. 그래프는 평균 ($n = 2$) ± SD를 나타낸다. 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 이용하는 5회의 독립적인 실험을 대표한다.

도 20은 트리오맙 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. 트리오맙 형태는 1/2의 래트 항체 및 1/2의 마우스 항체를 함유하는 이종이량체성 구축물일 수 있다.

도 21은 KiH 공통 경쇄 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 높-인투-홀 (knobs-into-holes, KIH) 기술과 관련이 있다. KiH는 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 Fab 단편 및 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이종이량체이다. 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 이종이량체성 구축물일 수 있다.

도 22는 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-IgTM) 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 가요성 천연 발생 링 커를 통해 2개의 모노클로날 항체의 표적 결합 도메인을 조합하고, 4가 IgG-유사 분자를 생성한다. DVD-IgTM는 항원 2를 표적화하는 가변 도메인이 항원 1을 표적화하는 Fab 단편의 가변 도메인의 N-말단에 융합된 동종이량체성 구축물이다. DVD-IgTM은 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 이종이량체성 구축물이다. 경쇄 (LC)-중쇄 (HC) 쌍 형성은 직교 계면에 의해 보장된다. 이종이량체화는 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 이종이량체성 구축물이다. 이종이량체화는 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 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이종이량체이다.

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

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

도 29는 Cov-X-바디 형태의 Tr iNKET의 대표도이다.

도 30a 및 30b는 κ λ-바디 형태의 Tr iNKET의 대표도이며, 이는 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이종이량체성 구축물이며: 항원 1을 표적화하는 1개의 Fab 단편은 카파 LC를 함유하고, 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.

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

도 32는 항원 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편, 및 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이종이량체성 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 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 갖는 이종이량체성 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 이종이량체화 항체 불변 영역/도메인 ("CD 도메인")을 함유하는 삼중특이적 항체 (Tr iNKET) (scFv-Fab 포맷)를 도시한다. 상기 항체 포맷은 본원에서 F3'-Tr iNKET로 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 이종이량체화 항체 불변 영역을 포함하는 예시적인 삼중특이적 항체 (Tr iNKET)를 도시한다. 이들 항체 포맷은 본원에서 F4-Tr iNKET로 지칭된다.

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

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

도 39는 Tr iNKET 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 Tr iNKET-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 Tr iNKET-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 Tr iNKET-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 Tr iNKET-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 이谬노글로불린 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 플랫킹 스트레치들 사이에 삽입되어 있다. 따라서, 용어 "FR"은 이谬노글로불린에서 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 웨이퍼링 커를 사용하는 재조합 폴리펩티드, 예컨대 scFv로 존재할 수 있다.

[0076]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양 연관 항원"은 암과 연관된 단백질, 당단백질, 강글리오시드, 탄수화물, 지질을 비롯하여 이로 제한되지 않는 임의의 항원을 의미한다. 이러한 항원은 악성 세포 상에서 또는 종양 미세환경에서, 예컨대 종양-연관 혈관, 세포외 매트릭스, 간엽성 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, 뮤린, 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, 에멀젼 (예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀젼), 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 유기산 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, 벤젠슬포네이트, 비슬페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르슬포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실슬레이트, 에탄슬포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미슬레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄슬포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄슬포네이트, 2-나프탈렌슬포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트,

펙토네이트, 페슬페이트, 페닐프로피오네이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 염의 다른 예에는 적합한 양이온, 예컨대 Na^+ , NH_4^+ 및 NW_4^+ (여기서, W는 C₁₋₄ 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.

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 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 I 쇄-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 이종이량체성 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 이종이량체성 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 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성된 단일-쇄 가변 단편 (scFv)에 링커 또는 항체 힌지를 통해 융합된 제2 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인을 포함한다.

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 표11에 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 디슬피드-안정화된 가변 영역 (scFv)이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 트리오맙 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 놉-인투-홀 (KIhs) 기술과 관련이 있는 KiH 공통 경쇄 (LC) 형태를 갖는다. KiH는 CH3 도메인이 각각의 중쇄에서 "농" 또는 "홀"을 생성하도록 조작하여 이중이량체화를 촉진하는 것과 관련이 있다. "농-인투-홀 (KiH)" Fc 기술에 대한 개념은, 소형 잔기를 벌크 잔기로 치환시킴으로써 (예를 들어, EU 넘버링에서 T366W_{CH3A}) 1개의 CH3 도메인 (CH3A)에 "농"을 도입시키는 것이었다. "농"을 수용하기 위해, 놉에 가장 가까운 이웃 잔기를 더 작은 잔기로 교체함으로써 (예를 들어, T366S/L368A/Y407V_{CH3B}) 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, 놉-농 및 홀-홀 계면은 각각 입체 장애 및 유리한 상호작용 방해로 인해 동종이량체를 선호하지 않는다.

[0097] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-Ig™) 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_{VH-CH1} 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 이종이량체의 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 이종이량체화를 유도한다. (Wranik, BJ. et al., *J. Biol. Chem.* (2012), 287:43331-9).

[0104] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Cov-X-바디 형태를 갖는다. 이중특이적 CovX-바디에서, 2개의 상이한 웨티드가 분지형 아제티디는 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 이종이량체성 형태를 갖는다. 이종이량체화는 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 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 포함하는 이종이량체성 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 이종이량체화에 의해 안정화된 Fc에 융합된, 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이종이량체성 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 웨티드 서열을 열거한다. NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 대한 그들의 결합 친화도가 다를 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 이를 모두는 인간 NKG2D 및 NK 세포를 활성화시킨다.

표 1		
클론	중쇄 가변 영역 아미노산 서열	정쇄 가변 영역 아미노산 서열
ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:1) CDR1 (SEQ ID NO:105) - GSFGSGYYWS CDR2 (SEQ ID NO:106) - EIDHSGSTNYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:107) - ARARGPWSFDP	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDFATY YCQQYNSYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:2)
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:3)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSPITFGGGTKEIK (SEQ ID NO:4)
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:5)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDFATY YCQQYHSFYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:6)
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG

[0110]

	KNQFSKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:7)	SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQSNSYYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:8)
ADI- 27743	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:9)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYNSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:10)
ADI- 28153	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:11)	ELQMTQSPSSLASVGDRVTIT CRTSQSISSYLNWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDFRSGS GSGTDFTLTISSLQPEDSATYY CQQSYDIPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:12)
ADI- 28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:13)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYGSFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:14)
ADI- 28154	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:15)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPDDFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
ADI- 29399	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFSKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:17)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYNSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)

[0111]

ADI-29401	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTYNPSLKSRTVISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:19)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSSLQPDDFATY YCQQYDIYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:20)
ADI-29403	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTYNPSLKSRTVISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:21)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSSLQPDDFATY YCQQYDSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:22)
ADI-29405	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTYNPSLKSRTVISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:23)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSSLQPDDFATY YCQQYGSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:24)
ADI-29407	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTYNPSLKSRTVISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:25)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSSLQPDDFATY YCQQYQSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:26)
ADI-29419	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTYNPSLKSRTVISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:27)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSSLQPDDFATY YCQQYSSFSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:28)
ADI-29421	QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTYNPSLKSRTVISVDT	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG

[0112]

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

[0113]

ADI-27727	<p>QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKA SGGTFSYAIWSVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GDSSIRHAYYYYGMDVWGQGTTV TVSS (SEQ ID NO:41)</p> <p>CDR1 (SEQ ID NO:43) - GTFSSYAIIS CDR2 (SEQ ID NO:44) - GIIPIFGTANYAQKFQG 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) - KSSQSVLYSSNNKNYL CDR2 (SEQ ID NO:47) - WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:48) - QQYYSTPIT</p>
ADI-29443 (F43)	<p>QLQLQESGPGLVKPSETSLTCTVS GGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRTVTISVDT KNQFLKLSSVTAADTAVYYCARG SDRFHPYFDYWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:49)</p> <p>CDR1 (SEQ ID NO:51) - GSISSSSYYWG CDR2 (SEQ ID NO:52) - SIYYSGSTYYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:53) - ARGSDFRFHPYFDY</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSRYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASN RATGIPARFSG SGSGTDFTLTISLLEPEDFAVY YCQQFDTWPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:50)</p> <p>CDR1 (SEQ ID NO:54) - RASQSVSRYLA CDR2 (SEQ ID NO:55) - DASN RAT CDR3 (SEQ ID NO:56) - QQFDTWPPT</p>
ADI-29404 (F04)	<p>QVQLQQWGAGLLKPSETSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTVTISVDT KNQFLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPFWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:57)</p>	<p>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDFATY YCEQYDSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:58)</p>
ADI-	QVQLVQSGAEVKPGSSVKVSCKA	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN

[0114]

28200	SGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR RGRKASGSFYYYGMDVWGQQTT VTVSS (SEQ ID NO:59) CDR1 (SEQ ID NO:109) – GTFSSYAIIS CDR2 (SEQ ID NO:110) – GIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:111) – ARRGRKASGSFYYYGMDV	CESSQSLLNSGNQKNLTWY QQKPGQPPKPLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQNDYSYPYTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:60) CDR1 (SEQ ID NO:112) – ESSQSLLNSGNQKNLYLT CDR2 (SEQ ID NO:113) – WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:114) – QNDYSYPYT
ADI- 29379 (E79)	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCK ASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPSGGSTSQAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEMLSSLRSEDTAVYY CARGAPNYGDTTHDYYYMDVWG KGTTVTVSS (SEQ ID NO:61) CDR1 (SEQ ID NO:63) - YTFTSYYMH CDR2 (SEQ ID NO:64) - IINPSGGSTSQAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:65) - ARGAPNYGDTTHDYYYMDV	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQQYDDWPFTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:62) CDR1 (SEQ ID NO:66) - RASQSVSSNL CDR2 (SEQ ID NO:67) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:68) - QQYDDWPFT
ADI- 29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCK ASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLE WMGWINPNSGGTNQAQKFQGRVT MTRDTSISTAYMELSRLRSDDTA YYCARDTGEYYDTDHHGMDVWG QGTTVTVSS	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQQDDYWPPTFGGGTKVEI K

	(SEQ ID NO:69) CDR1 (SEQ ID NO:71) - YTFTGYYMH CDR2 (SEQ ID NO:72) - WINPNSGGTNYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:73) - ARDTGEYYDTDDHGMDV	(SEQ ID NO:70) CDR1 (SEQ ID NO:74) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:75) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:76) - QQDDYWPPPT
ADI- 27744 (A44)	EVQLLESGGGLVQPGGLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWW SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDGGYYDSGAGDYWGQGTLTV 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 SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQGVSYPRTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:78) CDR1 (SEQ ID NO:82) - RASQGIDSWLA CDR2 (SEQ ID NO:83) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:84) - QQGVSYPR
ADI- 27749 (A49)	EVQLVESGGGLVKPGGLRLSCAA SGFTFSSYSMNVWRQAPGKGLEW VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGAPMGAAAGWFDPWGQGTLVT 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 SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQGVSFPRTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPR
ADI- 29378	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCK ASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLE	EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQQKPGQ

[0116]

(E78)	WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMEMLSSLRSEDTAVYY CAREGAGFAYGMDYYYMDVWKG GTTVTVSS (SEQ ID NO:93) CDR1 (SEQ ID NO:95) - YTFTSYYMH CDR2 (SEQ ID NO:96) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:97) - AREGAGFAYGMDYYYMDV	APRLLIYDASN RATGIPARFSG SGSGTDFTLTISLEPEDFAVY YCQQSDNWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:94) CDR1 (SEQ ID NO:98) - RASQSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:99) - DASN RAT 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
GDGTYFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:102

QSALTQPASVSGSPGQSITISCGSSNIGNNAVNWYQQLPKAPKLLIYYDDL
LPSGVSDRFSGSKSGTS AFLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTK
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

QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDDSISYYWSWIRQPPGKGLEWIGHISYS
GSANYNPSLKSRTVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCANWDDAFNIWG
QGTMVTVSS

SEQ ID NO:104

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS
RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSPWTFGQGTKVEIK

[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
오포르투주맙	EVQLVQSGPGLVQPGGSVRISCA ASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGL EWMGWINTYTGESTYADSFKGRF TFSLDTSASAAYLQINSLRAEDTA VYYCARFAIKGDYWGQGTLTVS SE (SEQ ID NO:115) CDR1 (SEQ ID NO:116) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:117) - NTYTGE CDR3 (SEQ ID NO:118) - FAIKGDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRS TKSLLHSNGITYLYWYQQKPGKAP KLLIYQMSNLASGVPSRFSSSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCAQNLEI PRTFGQGTKVELKR (SEQ ID NO:119) CDR1(SEQ ID NO:120) - KSLLHSNGITYLY CDR2 (SEQ ID NO:121) - QMSNLAS CDR3 (SEQ ID NO:122) - AQNLEIPRT
아데카투무맙	EVQLLESGGVVQPGRSRLSCA ASGFTSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVISYDGSNKYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKDMGWGSGWRPYYYY GMDVWGQGTTVSSA (SEQ ID NO:123) CDR1 (SEQ ID NO:124) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:125) - SYDGSN CDR3 (SEQ ID NO:126) - DMGWGSGWRPYYYYGMDV	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRT SQSISSYLNWYQQKPGQPPKLLIY WASTRESGVPDFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDSATYYCQQSYDIPYTF GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:127) CDR1 (SEQ ID NO:128) - QSISSYLN CDR2 (SEQ ID NO:129) - WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:130) - QQSYDIPYT
시타투주맙	EVQLVQSGPGLVQPGGSVRISCA ASGYTFTNYGMNWVKQAPGKGL EWMGWINTYTGESTYADSFKGRF TFSLDTSASAAYLQINSLRAEDTA VYYCARFAIKGDYWGQGTLTVS SA (SEQ ID NO:131)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRS TKSLLHSNGITYLYWYQQKPGKAP KLLIYQMSNLASGVPSRFSSSGSGT 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) - KSLLHSNGITYLY CDR2 (SEQ ID NO:137) - QMSNLAS CDR3 (SEQ ID NO:138) - AQNLEIPRT
술리토맙 (MT110)	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCK ASGYAFTNYWLGWVQKQRPGHGL EWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKAT LTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAV YFCARLRNWDEPMDYWGQQTTV TVSS (SEQ ID NO:139) CDR1 (SEQ ID NO:140) - GYAFTNY CDR2 (SEQ ID NO:141) - FPGSGN CDR3 (SEQ ID NO:142) - LRNWDEPMDY	ELVMTQSPSSLVTAGEKVTMSCK SSQSLNSGNQKNYLWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDFRTGS GSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQ NDYSYPLTFGAGTKLEIKG (SEQ ID NO:143) CDR1 (SEQ ID NO:144) - QSLLNSGNQKNYLT 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

MAPPQVLAFGLLAAATATFAAAQEECVCEYKLAVNCFVNNNRQCQCTSVGAQN
TVICSKLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNNDGLYDPDCDESGLFKAKQC
NGTSMCWCVNTAGVRRDKDTEITCSERVRTYIIIIELKHKAREKPYDSKSLRTALQ
KEITTRYQLDPKFITSILYENNVTIDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLF
HSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTLIYYVDEKAPEFSMQGLKAGVIAVIVVVIAVVAGI
VVLVISRKKRMAYEKAEIKEGMGEMHRELNA

[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
 PDKTLASPTSSVVGRTTQSLGVMSALPESTRGMTHSEQRTPSPQVNGTPSRNY
 PATSMVSGLSSPRTRTSSTEGRNFTKEASTYLTVEETSGPVTEKYTVPTETSTTEGDST
 ETPWDTRYIPVKITSPMKTFADSTASKENAPVSMTPAETTVTDSHTPGRTNPSFGTLY
 SSFLDLSPKGTPNSRGETSLEILSTTGYPFSSPEPGSAGHSRISTSAPLSSASVLDNKI
 SETSIFSGQSLTSPLSPGVPEARASTMPNSAIPFSMTLSNAETS AERVRSTISSLGTPSIS
 TKQTAETILTGHAFETMDIPSTHIAKTLASEWLGPGLGGTSTSALTTSPTTLVSE
 ETNTHSTSGKETEGTLNTSMTPLETSAPEGESEMTATLVPTLGFTLDSKIRSPSQVS
 SSHPTRELRTGSTSGRQSSSTAHHGSSDILRATTSSTSKASSWTSESTAQQFSEPQHT
 QWVETSPSMKTERPPASTSVAAPITTSVPSVSGFTTLKTSSTKGWIWLEETSADTLIGE
 STAGPTTHQFAVPTGISMTGGSSTRGSQGTTHLLTRATASSETSADLTLATNGVPVS
 SPAVSKTAAGSSPGGKPSYTMVSSVIPETSSLQSSAFREGTSLGLTPLNTRHPFSSPE
 PDSAGHTKISTSIPLSSASVLEDKVSATSTFHHKATSSITGTPEISTKTKPSSAVLSS
 MTLNAATS PERVNRATSPLOTHPSGEETAGSVTLSTS AETTDSPNIHPTGTLTSESS
 ESPSTLSPSVGVKTFSSSTPSTHLSGEETEETSNPVSQPETSVSRVRTLASTSV
 PTPVFPTMDTWPTRQAQPSSHLVSELRASTS VNSTGSALPKISHLTGTATMSQT
 NRDTFNDSAAPQSTTWPETSPRFKTLGLPSATTVSTSATLSATVMVSKFTSPATSSM
 EATSIREPSTTILETTNGPGSMAVASTNPIGKGYITEGRDTSHLPIGTTASSETSM
 FTMAKESVSMSVSPSQMDAAGSSTPGRTSQFVDTFSDDVYHTLSREITIPRDGTSSA
 LTPQMTATHPPSPDPGSARSTWLGLSSSPSSPTPKVTMSSTFSTQRVTTSMIMDTVET
 SRWNMPNLPSTS LTPSNIPTSGAIKSTLVPLDTPSPATSLASEGGPLTLSTYPESTN
 TPSIHLGAHASSESPSTIKLTMASVVKPGSYTPLTFPSIETHIHVSTAR MAYSSGSSPEM
 TAPGETNTGSTWDPTTYITTDPKDTSSAQVSTPHSVRLRTTENHPKTESATPAAYS
 GSPKISSSPNLTPATKAWTITDTTEHSTQLHYTKLAEKSSGFETQSAPGPVSVVIPTSP
 TIGSSTLELTSDVPGEPLV LAPSEQTTITPMATWLSTS LTEEMA STLDI SSSPSSPMST
 FAIFPPMSTPSHELSKSEADTSAIRNDSTTLDQHGLGIRSLGRTGDLTTVPIPLTTWT
 SVIEHSTQAQDTLSATMSPTHVTQSLKDQTSIPASASP HLSLTV EYPELGTQGRSSSEAT
 TFWKPSTDLSREIETGPTNIQSTPPMDNTTGSSSGVTGLIAHLP IGTSSPAETSTNM
 ALERRSSTATVSMAGTMGLL VTSAPGRSISQLGRVSSVLSESTTEGVTDSSKGSSPR
 LNTQGNTALSSLEPSYAE GSQMSTS I PLTSSPTPDVEFIGGSTFWTKEVTTVMTSDI
 SKSSARTESSSATLMSTALGSTENTGKEKLRTASMDLPSPTPSMEVTPWISLTL SNAP
 NTTDSLDSHGVTSSAGTLATDRSLNTGVTRASRLENGSDTSSKSLSMGNSTHTSM
 TYTEKSEVSSSIHPRPET SAPGAETTLSTPGNRAISLTLFSSIPVEEVISTGITSGPDIN
 SAPMTHSPITPPTIVWTSTGTIEQSTQPLH AVSSEKVSQ QTSPYVNSAVSASP THE
 NSVSSGSSSTSSPYSSASLES LDSTISRRNAITSWLWDLTTSLPTTTWPSTSLSEALSSGH
 SGVSNPSSTTTEFPLFSAASTSAAKQRNPETETHGPQNTAASTLNTDASSVTGLSETPV
 GASISSEVPLPMAITSRSRSDVSLGTSESTANPSLGTASSAGTKLRTISLPTSELSFRM
 NKDPWTVSIPLGSHPTNTET SIPVNSAGPPGLSTVASDVIDTPSDGAESIPTV SFSPSP
 DTEVTTISHFPEKTTHSFRTISSLTHELT SRVTPIPGDW MSSAMSTKPTGASPSITLGER
 RTITSAAPTTSPIVLTASFTETSTVSLDNETTVKTS DILDARKTNE LPSDSSSSDLINTSI
 ASSTMDVTKTASISPTSISGMTASSSPSLFSSDRPQVPTSTETNTATSPVSSNTYSLD
 GGSNVGGTPSTLPPFTIHPVETSSALLAWSRPVRTFSTMVSTDASGENPTSSNVVT
 SVPAPGTWTSVGVSTTDLPAMGFLKTSPAGEAHSSLLASTIEPATAFTPHLSAAVVTGSS
 ATSEASLLTSES KAIHSSPQTPTTPTSGANWETSATPESLLVVTETSDTLLTSKILVTD
 TILFSTVSTPPSKFPSTGTLGASFPTLLPDTPAIPLTATEPTSSLATSF DSTPLVTIASDS
 LGTVPETTLT MSET SNGDALVLKTVSNPDRSIPG ITIQGVTE SPLHPSSTSPSKIVAPRN
 TT YEGSITVALSTLPAGTTGSLVFSQSENSETTALVDSSAGLERASV MPLTTGSQGM

[0128]

ASSGGIRSGSTHSTGKTFSSLPLTMNPGEVTAMSEITTNRLTATQSTAPKGIPVKPTS
 AESGLLTPVSASSSPSKAFASLTТАPTWGIPQSTLTFEFSEVPSLDTKSASLPTPGQSL
 NTIPDSDASTASSSLSKSPEKNPRARMMTSTKAISASSFQSTGFTETPEGSASPMAGH
 EPRVPTSGTGDPRYASESMSYPDPSKASSAMTSTSASKLTLFSTGQAARSGSSSSPI
 SLSTEKEFLSPTASTSRKTSFLGPLSMARQPNILVHLQTSALTLSPTSTLNMSQEPP
 ELTSSQTIAEEGTTAETQTLTFTPSETPTSLLPVSSPTEPTARRKSSPETWASSISVPAK
 TSLVETTDGLVTTIKMSSQAAQGNSTWPAPAETGSSPAGTSPGSPEMSTTLKIMSS
 KEPSISPEIRSTVRNNSPWKTPETTVPMETTVEPVLQSTALGSGSTSISHLPTGTTSPK
 SPTENMLATERVSLSPSPPEAWTNLYSGTPGGTRQSLATMSSVSLESPTARSITGTGQ
 QSSPELVSKTTGMESWMHGSTGGTGDTVHSLSNSTSSNILEDPVTSPNSVSSLTDKSK
 HKTETWVSTAIPSTVLNKIMAAEQQTSRSVDAYSSSTSSWDQTSQSDITLGASPD
 VTNTLYITSTAQTTSLVSLPGDQGITSLNPSGGKTSASSVTPSIGLETLRANSAV
 KSDIAPTAGHLSQTSSPAEVILDVTTAPTPGISTTTMGNTNSISTTPNPEVMSTMD
 STPATERRTSTEHPSTWSSTAASDWSVTDMTSNLKVARSPGTISTMHTTSFLASST
 ELDSTMSTPHGRITVIGTSLVTPSSDASAVKTETSTSERTLSPSDTTASTPIFSRVQRM
 SISVPDILSTSUTPSSTEADVPVSMVSTDHASTKTDNPLSTFLFDLSLTDWDTGR
 SLSATATTSAPOGATTQELTLETMISPATSQLPFSIGHTSAVTPAAMARSSGVFSR
 PDPTSCKAEQTSQLPTTSAHPGVPRSAATTLDVIPHTAKTPDATFQRQGQTALTT
 EARATSDSWNEKEKSTPSAPWITEMMNSVSEDTIKEVTSSSVLRTLNTLDINLESGT
 TSSPSWKSSPYERIAPSESTTDKEAIHPSTNTVETTGWVTSSEHASHSTIPAHASSKLT
 SPVVTTSTREQAIVSMSTTWPESTRARTEPNSFLIELRDVSPYMTSSTTQTSIISPP
 GSTAITKGPRTEITSSKRISSSFLAQSMRSSDSPSEAIRLSNFPAMTESGGMILAMQTS
 PPGATSLSAPTLDTSATASWTGTLATTQRFTYSEKTTLFSKGPEDTSQPSPPSVEETS
 SSSSLVPIATTSPSNILLTSQGHSPSSTPPVTSVFLSETSGLGKTTDMSRISLEPGTSLPP
 NLSSTAGEALSTYEASRDTKAIHSADTAVTNMEATSSEYSPIPGHTKPSKATSPLOV
 SHIMGDITSSTSVFGSSETTEIETVSSVNQGLQERSTSQVASSATESTVITHVSSGDAT
 THVTKTQATSSGTSISSPHQFITSTNTFTDVSTNPSTSIMITTESSGVITTQGTGAA
 TQGPYLLDTSTMPYLTERPLAVTPDFMQSEKTTLISKGPKDVSWTSPPSVAETSYPP
 LTPFLVTTIPPATSTLQQQHTSSPVSATSVLTSGLVKTDMNTSMEPVTNSPQNLNN
 PSNEILATLAATTDIETIHPSINKAVTNMGTAASSAHVLHSTLPVSESTATSPMVPASS
 MGDALASISIPGSETTDIEGEPTSSLAGRKENSTLQEMNSTTESNIILSNSVGAITEA
 TKMEVPSFDAFIPTPAQSTKFPDIFSASSRLNSNSPPMTISTHMTTQTGSSGATSKIP
 LALDTSTLETSAGTPSVTEGFAHKSKITAMNDVKDVSQTNPFFQDEASSPSSQAPV
 LVTTLPSSVAFTPQWHSTSSPVSMSVLTSSLVKTAGVDTSLTVTSPQMSNTLD
 DISVTSATTDIETTHPSINTVVTNVGTTGSAFESHSTVSYAPEPSKVTPNVTSTME
 DTTISRSIPKSSKTTRETETTSSLTPKLRETSISQEITSSTETSTVTPYKELTGATTEVSR
 DVTSSSSTSFPGPQDQSTVSLDISTENTRLSTSPIMTESAEITTTQTPGPHATSQDTFTM
 DPSNTPQAGIHSAMTHGFSQLDVTLMSRIPQDVSVTSPPSVDKSSPSSFLSSPAM
 TPPSLISSTLPEDKLSSPMTSLLTGLVKIDILRTRLEPVTSVSLPNFSSTSDKILATSKDS
 KDTKEIFPSINTEETNVKANNSGHESHSPALADSETPKATTQMVITTVGDPAPSTSM
 PVHGSSETTNIKREPTYFLTPRLRETSTSQESSPDTSFLLSKVPTGTITEVSSTGVNSS
 SKISTPDHDKSTVPPDTTGEIPRVRTSSIKTSAEMTITTQASPPESASHSTLPLDTSTT
 LSQGGTHSTVTQGFPYSEVTTLMGMGPNVSMTPPVEETSSVSSLMSSPAMTSPS
 PVSSSTSPQSISSPLPVTAALPTSVLVTTDVLGTTSPESVTSSPPNLSSITHERTPATYKDT
 AHTEAAMHHSTNTAVNVGTSGSGHKSQSSVLADSETSKATPLMSTSTLGDTSVST
 STPNISQTNQIQTPTASLSPRLRESSTSEKTSSTETNTAFSYVPTGAITQASRTEISSS
 RTSISDLRPTIAPDISTGMITRLFTSPIMTKSAEMTVTQTTTPGATSGILPWDTSTT
 LFQGGTHSTVSQGFPHSEITLRSRTPGDVSWMTPPVEETSSGFSLMSPSMTSPSPV
 STSPESIPSSPLPVTAALLTSVLVTTNVLGTTSPEPVTSSPPNLSSPTQERLTTYKDTAH
 TEAMHASMHTNTAVANVGTSISGHESQSSVPADSHTSKATSPMGITFAMGDTSVSTS

TPAFFETRIQTESTSSLIPGLRDTTRTSEEINTVTETSTVLSEVPTTTTEVSRTEVITSSRT
 TISGPDHSKMSPYISTETITRLSTFPVTGSTEMAINTNQTGPIGTISQATLTLDTSSTASW
 EGTHSPVTQRFPHSEETTMSRSTKGWSQSPPSVEETSSPSPVPLPAITSHSSLYSAV
 SGSSPTSLPVTSLLTSGRRKTIDMLDTHSELVTSSLPSASSFSGEILTSEASTNTETIHF
 SENTAETNMGTTNSMHKLHSSVIHSQPSGHPPKVTGSMMEDAIVSTSTPGSPETKN
 VDRDSTSPLTPELKEDSTALVMNSTTESNTVFSSVSLDAATEVSRAEVYYDPTFMP
 ASAQSTKSPDISPEASSSHSNSPPLTISTHKTIATQTGPSGVTLGQLTLDTSIATSAQT
 PSARTQDFVDSETTSVMNNLDNLVLTSPFAEEANSLSSQAPLLVTTSPSPVTSTLQ
 EHSTSSLVSVTSPVPTLAKITDMDTNLEPVTRSPQNLRNLTSEATTDTHTMHPSEN
 TAVANVGTTSSPNEFYFTVSPDSPYKATSAVVITSTSGDSIVSTSMPRSSAMKKIESE
 TTFSLIFRLRETSTSQQKIGSSSDTSTVFDKAFTAATTEVRSTELTSSSRTSIQGTEKPTMS
 PDTSTRSVTMLSTFAGLTKEERTIATQTGPHRATSQGTLTWDTTSITTSQAGTHSAMT
 HGFSQLDLSTLSRVPEYISGTSPPSVEKTSSSSLLSLPAITSPSPVPTLPESRPSSPVH
 LTSLPTSGLVKTTDMLASVASLPPNLGSHKIPPTSEDIKDTEKMYPSTNIAVTNGT
 TTSEKESYSSVPAYSEPPKVTPMVTSFNIRDITVSTSMPGSSEITRIEMESTFSLAHGL
 KGTSTSQDPVSTEKSABLKLTTGATESRTEVASSRRTSIPGPDHSTESPDIESTEVIPS
 LPISLGITESSNMIIITRGPLGSTSQGTLTLDPTTSSRAGTHSMATQEFPHSEMTTV
 MNKDPEILSWTIPPSIEKTSFSSSLMPSPAMTSPPVSSLPKTIHTTPSPMTSLLTPSLV
 MTTDTLGTSPETTSSPPNLSSTSHEILTTDEDTTAEAMHPSTSTAATNVETTSSGHGS
 QSSVLADSEKTKATAPMDTTSTMGHTTVSTSMSVSETTKIKRESTYSLTPGLRETSIS
 QNASFSTDTSIVLSEVPTGTTAEVSRTEVTSSGRTSIPGPSQSTVLPEISTRMTRLFASP
 TMTESEAEMTIPTQTGPSGSTSQDTLTLDTSTTKSQAKTHSTLTQRFPHSEMTTMSRG
 PGDMSWQSSPSLENPSSLPSSLPATTSPPISTLPVTISSLPLVTSLLTSSPVTTD
 MLHTSPELVTSPPPKLSHTSDERLTGKDTTNEAVHPSTNTAASNVEIPSSGHESPSS
 ALADSETSKATSPMFITSTQEDTTVAISTPHFLETSRIQKESISSLSPKLRETGSSVETSS
 AIETSAVLSEVSIGATTEISRTEVTSSRTSISGSAESTMLPEISTRTRKIIKFPTSPILAE
 SSEMTIKTQTSPPGTSESTFTLDTTPSLVITHSTMTQRLPHSEITLVSRGAGDVPR
 PSSLPVEETSPPSQLSLSAMISPSPVSSLPASSHSSASVTSLLTPGQVKTEVLDAS
 AEPETSSPPSLSSTSVEILATSEVTTDEKIHPFSNTAVKVGTSSSGHESPSSVLPDSE
 TTKATSAMGTISIMGDTSVSTLPALSNTRKIQSEPASSLTTRELSTSEETSLATEAN
 TVLSKVSTGATTEVSRTEAISFRTMSGPEQSTMSQDISIGTIPRISASSVLTESAKMT
 ITTQTGPSESTLESTLNNTATTPSWVETHSIVIQGFPHPEMTTSMGRGPGGVWPSPP
 FVKETSPPSPLSLPAVTSPHPVSTTFLAHIPPSPLPVTSLLTSGPATTTDILGTSTEPGT
 SSSSLSTTSHERLTYKDTAHTEAVHPSTNTGGTNVATTSGYKSQSSVLADSSPMC
 TTSTMGDTSVLTSTPAFLETRRIQTELASSLTPGLRESSGSEGTSQKTMSTVLSKVPT
 GATTEISKEDVTSIPGPAQSTISPDISTRTVSWFSTSPVMTESAEITMNTHTSPLGATTQ
 GTSTLDTSTTSLTMTHTSISQGFSHSQMSTLMRRGPEDVWMSPPLLEKTRPSFLM
 SSPATTSPSPVSVTLPESISSSPLVTSLLTSGLAKTTDMLHKSSPVTNSPANLSSTSVE
 ILATSEVTTDEKTHPSSNRVTDVGTSSSGHESTSFVLAQSQTSKVTSPMVITSTMED
 TSVSTSTPGFFETSRIQTEPTSSLTGLRKTSSEGTSLATEMSTVLSGVPTGATAEVSR
 TEVTSSRTSISGFQALTVSPETSTETIRLPTSSIMTESAEMMIKTQTDPPGSTPESTHT
 VDISTRPNWVETHSTVTQRFSHSEMTTLVSRSPGMLWPSQSSVEETSSASSLLSLPA
 TTSPPSVSSTLVEDFPSASLPVTSLLNPGLVITDRMGISREPGTSSTSNNLSSSTSHERLTT
 LEDTVDTEDMQPSTHTAVNVRTSISGHESQSSVLSDSETPKATSPMGTTYTMGETS
 VSISTSDFEFETSRIQIEPTSSLTGLRETSSSERIASSATEGSTVSEVPSGATTEVSRTEVIS
 SRGTMSGPDQFTISPDIESTAITLETSPIMTESAESAITIETGSPGATSEGTTLDTSTT
 TFWSGTHSTASPGFSHSEMTTMSRTPGDWPWPSLPSVEEASSVSSSLSPAMTSTSFF
 STLPEISSSPHPVTALLTGPVKTTLDMRTSSEPETSSPPNLSSTSAEILATSEVTKDRE
 KIHPSSNTPVNVNGTVIYKHLSPSSVLADLVTKPTSPMATTSTLGNTSVTSTPAFPE
 TMMTQPTSSLTGLREISTSQETSSATERSASLSGMPTGATTKVSRTREALSLGRTSTPG

PAQSTISPEISTETITRISTPLTTGSAEMTITPKTGSGASSQGTFLDTSSRASWPGTH
 SAATHRSPHSGMTTPMSRGPEDSWPSRPSVEKTSPPSSLVSLSAVTSPSPLYSTPSES
 SHSSPLRVTSLETPVMMKTTDMLDTSLEPVTSPPSMNITSDESLATSKATMTEAIQ
 LSENTAVTQMGTISARQEYSSYPLPEPSKVTPVVTSSTIKDIVSTTIPASSEITRIEM
 ESTSTLTPTPRETSTSQEIHSAKPKTPVYKALTTSATIEDSMTQVMSSSRGPSPDQSTM
 SQDISTEVITRLSTSPIKTESTEMITTQTGSPGATSRGTLDTSTTFMSGTHSTASQG
 FSHSQMTALMSRTPGDPWLSPHSVEEASSASFSLSSPVMTSSSPVSSLPDIHSSSLP
 VTSLLTSGLVKTTELLGSSEPETSSPPNLSSTSAEILAITEVTTDTEKLEMNTNVVTSGY
 THESPSSVLADEVTTKATSSMGITYPTGDTNVLTPAFSDTSRIQTKSKLSLTPGLME
 TSISEETSSATEKSTVLSVPTGATTEVRTEAISSSRTSIPGPAQSTMSSDTSMETITRIS
 TPLTRKESTDMAITPKTGSPGATSQGFTLDSSSTAASPWTGTHSATTQRFPQSVDVTPM
 SRGPEDVWPSPSPLSVEKNSSPSSLVSSSVTSPSPLYSTPSGSSHSSPVPVTSIMM
 KATDMLDASLEPETTSAPNMNITSDESLAASKATTETEAIHFENTAASHVETTSATE
 ELYSSSPGFSEPTKVISPVVTSSSIRDNMVSTTMDPGSSGITRIEJESMSSLTPLGRERTRS
 QDITSSTETSTVLYKMPGATPEVSRTEVMPSSRTSIPGPAQSTMSDLISDEVVTRLST
 SPIMTESAEITTTQTGYSLATSQVTLPLGTSMTFLSGTHSTMSQGLSHSEMTNLMRG
 PESLSWTSPRFVETTRSSSLTSLPLTSLSPVSSLLDSSPSSPLPVTSLILPGLVKTTEV
 LDTSEPKTSSPNLSSTSVEIPATSEIMTDTEKIHPSSNTAVAKVRTSSVHESHSSL
 ADSETTITIPSMGITSAVDDTTVFTSNPAFSETRRIPTEPFTSLTPGFRETSTSEETTSITE
 TSAVLYGVPTSATTEVSMTEIMSSNRIRHPDSDQSTMSPDIITEVIRLSSSSMMSESTQ
 MTITTQKSSPGATAQSTLTATTAPLARTHSTVPPRFLHSEMTLMSRSOPENPSWKS
 SLFVEKTSSSSLLSPVTTSPSVSSTLPQSPSSFSVTSLLTPGMVKTTDTSTEPGTSLS
 PNLSGTSVEILAASEVTTDTEKIHPSSMAVTNGTSSGHELYSSVIHSEPSKATYP
 VGTSSMAETSISTSMPANFETTGFEAEPFSHLTSGFRKTNMSLDTSSVTPNTPSPG
 STHLLQSSKTDFTSSAKTSSPDWPPASQYTEIPVDIITPFNASPSITESTGITSFPESRFTM
 SVTESTHHLSTDLLPSAETISTGTVMPSLSEAMTSFATTGVPRAISGSGSPFSRTESGPG
 DATLSTIAESLPSSTPVFSSSTFTTDSSTIPALHEITSSSATPYRVDTSLGTESSSTEGR
 LVMVSTLDTSSQPGRTSSPILDRMTESVELGTVTSAYQVPSLSTRLTRTDGIMEHIT
 KIPNEAAHRGTIRPVKGQQTSTSPASPKGLHTGGTKRMETTTALKTTTALKTTSRA
 TLTTSVYPTLGLTPLNASMQMASTIPTEMMITTPYVFPDVPETSSLATSLGAETST
 ALPRRTPSVFNRESETTASLVSRSAERSPVIQTLVDVSSSEPDTTASWVVIHPAETIPTVS
 KTPNFFFHSELDTSSTATSHGADVSSAIPNISPELDALTPLVLTISGTDSTTFPTLT
 SPHETETRTTWLTHPAETSSTIPRTIPNFSHHESDATPSIATSPGAETSSAIPIMTVSPGA
 EDLVTSQLTSSGTDRNMTIPTLSPGEPKTIALSVLTHPEAQTSAAIPTSTISPASRLV
 TSMVTSLAAKTSTTNRALTNSPGEATTVSLVTHPAQTSPVWTTTSIFFHSKSDTTPS
 MTTSHGAESSSAVPTPTVSTEVPGVVTPLVTSSRAVISTTIPILTLSPGEPETTPSMATS
 HGEEASSAIPPTVSPGVPGVVTSLVTSSRAVSTTIPILTLSPGEPETTPSMATSHGTE
 AGSAVPTVLPVPGMVTSLVASSRAVTSTLTLSPGEPETTPSMATSHGAEASST
 VPTVSPEVPGVVTSLVTSSGVNSTSIPLILSPGELETPSMATSHGAEASSAVPTPTV
 SPGVSGVVTPLVTSSRAVSTTIPILTLSSSEPETTPSMATSHGVEASSAVLTVSPEVPG
 MVTSVLTSSRAVSTTIPILTLSSDEPETTSVLTSEAKMISAIPTLAVSPVQGLVTS
 LVTSSGSETSFSNLTVASSQPETIDSWVAHPTGEASSVVTPLVSTGEFTNISLVTH
 PAESSSTLPRRTSFSHSELDTMPSTVTSPEAESSAISTTISPGIPGVLTSLVTSSEGRDIS
 ATFPPTVPEPSEATASWVTHPAVTSTVPRTPNYSHSEPDTPPSIATSPGAETSD
 FPTITVSPDVPMVTSQVTSSGTDTSIPTLTLSSGEPETTSFITYSETHTSSAIPTLV
 SPGASKMLTSLVISSGTDTTTFPTLTETPYEPETTAIQLIHPAETNTMVPRTTPKFHS
 KSDTTLPVAITSPGPEASSAVSTTISPDMSDLVTSVPSGTDSTTFPTLSETPYEPET
 TATWLTHPAETSTTVSGTIPNFSHRGSDTAPSMVTPGVDTRGVPTTIPPSIPGVVT
 SQVTSSATDTSTAIPLTSPGEPETTASSATHPGTQTVPIRTVPSSEPDTMASWV
 THPPQTSTPVSRRTSSFSHSSPDATPVMATSPRTEASSAVALTTISPGAPEMVTQITSSG

AATSTTVPTLTHSPGMETTALLSTHPRTESTSCKTPASTVFPQVSETTASLTIRPGAETS
 TALPTQTSSAETSTSTLTLTVSPAVERGSLSSASITTDKPKQTVTSWNTETSPSVTSGP
 PEFSRTVTGTTMLIPSEMPPTPKTSHGEVSPPTILRTTMVEATNLATTGSSPTVAKT
 TTFNTLAGSLFTPLTTPGMSTLASESVTSRTSYNHRWSIYSTSSYNRRYWTPATSTPV
 TSTFSPGISTSSIPSSTAATVPFMVPPFTLNFTITNLQYEEDMRHPGSRKFNATEREQL
 LKPLFRNSSLLEYLYSGCRLASLRPEKDSSATAVDAICTHRSRDPEDLGLDRERLYWELS
 NLNGIQELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSMPTTSTPGTSTVDVGTSGPSSSPPTAG
 PLLMPFTLNFTITNLQYEEDMRRTGSRKFTMESVLQGGLKPLFKNTSVGPLYSGCR
 LTLLRPEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGLNREQLWELSKEKTLNDIEELGPYTLDRN
 SLYVNGFTHQSSVTTSTPGTSTVDLRTSGTPSSLSSPTIMAAGPLLVPFTLNFTITNLQ
 YGEDMGHPGSRKFNTERVLQGLLGPIFKNTSVGPLYSGCRLTSRSEKDGAATGVD
 AICIHLDPKSPGLNRERLYWELSQTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSTVPTSS
 TPGTSTVDLGTSGTPSLPSATAGPLLVLFTLNFTITNLKYEEDMRHPGSRKFNTER
 VLQTLLGPMFKNTSVGLLYSGCRLLLRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDRREQ
 LYWELSQTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHWIPVPTSTPGTSTVDLGSGPSSLP
 PTTAGPLLVPFTLNFTITNLKYEEDMHCPGSRKFNTERVLQSLGPMSKNTSVGPLY
 SGCRLLRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDRREQLYWELSQTNGIKELGPY
 LDRNSLYVNGFTHQTSAPNTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPSPTSAGPLLVPFTLNFTIT
 NLQYEEDMHHPGSRKFNTERVLQGLLGPMFKNTSVGLLYSGCRLLLRPEKNGAA
 TGMDAICSHRLLDPKSPGLNREQLWELSQTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSS
 VAPTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPSPTAVPLLVPFTLNFTITNLQYEDMRHPGSRKF
 NTTERVLQGLLGPLFKNSSVGPLYSGCRLISLRSEKDGAATGVDAICTHHLNPQSPGL
 DREQLYWQLSQMTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSGLTSTPWTSTVDLGTSG
 TPSPVPSPTTGPLLVPFTLNFTITNLQYEENMHPGPSRKFNITESVLQGLLKPLFKSTS
 VGPLYSGCRLLLRPEKDGVATRVAICTHRDPKIPGLDRQQLYWELSQTLHSITEL
 GPYTLDRDSLTVNGFTQRSSVPTTSTPGTFTVQPETSETPSSLPGPATGPVLLPFTLN
 FTITNLQYEEDMRRPGSRKFNTTERVLQGLLMPLFKNTSVSSLYSRGCRLLRPEKDG
 AATRVAICTHRDPKSPGLDRERLYWKLSQLTHGIGELGPYTLDRHSLYVNGFTH
 QSSMTTRTPDTSTMHLATSRTPAASLGPMTASPLLVFTINFTITNLRYEENMHPG
 SRKFNTTERVLQGLLRPVKNTSVGPLYSGCRLLLRPKKDGAATKVDAICTYRDP
 KSPGLDREQLWELSQTLHSITELGPYTLDRDSLTVNGFTQRSSVPTTSIPGPTVDLG
 TSGTPVSKPGPSAASPLVLFTLNFTITNLRYEENMQHPGSRKFNTERVLQGLLRSLF
 KSTVGPLYSGCRLLLRPEKDGTATGVDAICTHHPDKSPRLDREQLWELSQTLH
 NITELGPYALDNDSLTVNGFTHRSSVTTSTPGTPTVYLGASKTPASIFGPSAASHLL
 FTLNFTITNLRYEENMWPGSRKFNTTERVLQGLLRPLFKNTSVGPLYSRGCRLLRPE
 KDGEGATGVDAICTHRDPPTGPGLDREQLYLESQLTHSITELGPYTLDRDSLTVNGFTH
 HRSSVPTTSTGVVSEEPFTLNFTINNLRYMADMGQPGSLKFNTDNVMQHLLSPLFQR
 SSLGARYTGRVIALRSVKNGAETRVDLLCTYLQPLSGPGLPIKQVFHELSQQTHGIT
 RLGPSLDKDSLYNGYNEPGPDEPPPTPKPATTFLPPLSEATTAMGYHLKTLTNFT
 ISNLQYSPDMGKGSATFNSTEGVLQHLLRPLFKSSMGPFYLGCQLISLRPEKDGAA
 GVDTTCTYHDPVPVGGLDIQQLYWELSQTLHGVTQLGFYVLDRDSLFINCYAPQNL
 IRGEYQINFHIVNWNLSPDPTSSEYITLLRDIQDKVTTLYKGSQLHDTFRCLVTNL
 MDSVLTVKALFSSNLPSLVEQVFLDKTLNASFHWLGSTYQLVDIHVTMESSVY
 QPTSSSTQHFYLNFTITNLPSQDKAQPGTTNYQRNKRNIEDALNQLFRNSSIKS
 DCQVSTFRSVPNRHHTGVDSLNCPLARRVDRVAIYEEFLRMTRNGTQLQNFTLDR
 SSVLVDGYSPNRNEPLTGNSDLPFWAVILLAGLLGVTCLICGVLTTRRRKKEGE
 YNVQQQCPCGYYQSHLDLEDQ

[0132]

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

MAPWPELDAQPNPDKYLEGAAGQQPTAPDKSKETNKTDNTEAPVTKIELLPSYST
 ATLIDEPTEVDDPNLPLTLQDSGIKWSERTKKGKILCFFQGIGRLILLGFLYFFVCSL
 DILSSAFQLVGGKMAQFFNSNSIMSNPLGLVIGVLTVLQSSSTSTSIVSMVSSS
 LLTVRAIPIMGANIGTSITNTIVALMQVGDRSEFRRAFAGATVHDFFNWLSQLVLL
 PVEVATHYLEIITQLIVESFHKNGEDAPDLLKVTKPFTKLIVQLDKKVISQIAMNDE
 KAKNKSLSVKIWCKTFTNKTQINVTPSTANCTSPSLCWTDGIQNWTMKNVTYKENI
 AKCQHIFVNFHLPDLAVGTILLLSSLVLCGCLIMIVKILGSVLKGQVATVIKKINTDF
 PFPFAWTGYLAILVGAGMTFIVQSSSVFTSALTPLIGIGVITIERAYPLTLGSNI
 GTTT AILAALASPGNALRSSLQIALCHFFFNISGILLWYPPIPFTLPIRMAKGLGN
 ISAKYRWF AVFYLIFFFFLIPLTVFGLSLAGWRVLVGVGVPVVFIIILVLC
 LRLQSRCPRVLPKKLQ NWNFLPLWMRSLSKPWDAAVSKFTGCFQMRC
 CCCCRVCCRACCLCDCPKCCRC
 SK CCEDLEEAQEGQDVPKAPETFDNITISREAQGEVPASDSKTECTAL

[0134]

종양 연관 항원 벡터4에 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

MPLSLGAEMWGPEAWLLLLLLASFTGRCPAGELETSDVVTVLGQDAKLPFYRG
DSGEQVGQVAWARVDAGEGAQELALLHSKYGLHVSPA YEGRVEQPPPRNPLDGS
VLLRNAVQADEGEYECRVSTFPAGSFQARLRLRVLVPPPLPSLNPGPALEEGQGLTLA
ASCTAEGSPAPS VTDTEVKGTTSRSFKHSRSAVTSEFH VPSRSMNGQPLTCVV
SHPGLLQDQRITHILHVSFLAEASVRGLEDQN LWHIGREGAMLKCLSEGQPPPSYNW
TRLDGPLPSGVRVDGDTLGFPPLTEHSGIYVCHVSNEFSSRDSQVTVDVLDPQEDSG
KQVDLVSAVVVVGVIAALLC L VVVV LMSRYHRRKAQQMTQKYEEELT LTRE
NSIRRLHSHHTDPRS QPEESVGLRAEGHPDSLKD NSSCSVMSEEPEGRSYSTLT VREI
ETQTELLSPGSGRAEEEEDQDEGIKQAMNHFVQENGTLRAKPTGNGIYINGRGHLV

[0136]

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

[0137]

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

LGATGHNFTLHLRKNRDLLGSGYTETYTAANGSEVTEOPRGQDHCFYQGHVEGYPD
SAASLSTCAGLRGFFQVGSDLHLIEPLDEGGEGGRHA VYQAEHLLQTAGTCGV SDDS
LGSL LGPRTAAVFRPRPGDLS PLSRETRYVELYVVVDNAEFQMLGSEAA VRHRVLEV
VN HVDKLYQKLNFRVVLVGLEIWNSQDRFH VSPDPSVTLENLLTWQARQ RT RRHLH
DNVQLITGVDFGTGTTVGFAR VSAMCSHSSGA VNQDHSKNPVGVACTMAHEMGHNL
GMDHDENVQGCRCQERFEAGRCIMAGSIGSSFP RMFSDCS QAYLESFLERPQSVC LA
NAPDLSHLVGGPVCGNL FVERGEQCDCGPPEDCRN RCCN STTCQLAEGAQCAHGTC
CQECKVKPAGELCRPKDMCDLEEFC DGRHPECPEDAFQENGTPCSGGCYNGACP
TLAQQCQAFWGP GPGQAAE ESCFSYDILPGCKASRYRADMC GV LQCKGGQQPLGRAI
CIVDVCHALT TEDGTAYEPVPEGTRCGPEKVCWKGR CQDLH VYRSSNCSAQCHNH
GVCNHKQEC HCHAGWAPPHCAKLLTEVHAASGLPV FVVVLVLLAVVLVTLAGII
VYRKARS RILSRNVAPKTTMGRSNPLFHQAASRVPAKGGAPAPS RGPQELVPTTHPG
QPARHPASSVALR PPPAPPVTVSSPPFPVPVYTRQAPKQVIKPTFAPPVPPV KPGAG
AANPGPAEGAVGP KVALKPIQRKQGAGAPTAP

[0139]

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

MGGSGARFPSGTLRVRWLLLGLVGPVLGAARPGFQQTSHLSSYEIITPWRLTRERRE
APRPYSKQVS YVIQAE GKEHIIHLERNKDLPEDFVVYTYNKE GTLITDHPNIQNHCH
YRGYVEGVHNSSIALSDCFG LRLHLENASYGIEPLQNS SHFEHIIYRMDDVYKEPL
KCGVSNK DIEKETAKDEEEPPSM TQLLRRRAVLPQTRYV ELFIVVDKERYDMMG
RNQTA VREEMILL ANYLDS M YIMLNIRIVL VGLEIWTNGNLINIVGGAGDVLGNFVQ
WREKFLITRRHDSAQLV LKKGF GGTAGMAFVGTVCSRSHAGGINVFGQITVETFAS
IVAHELGHNLGMNHDDGRDCSCGAKSCIMNSGASGSRN FSSCSAEDFEKL TLNKGG
NCLLNIPK PDEA YSAPSCGNKLVDAGEE CDCGTPKECE LDPCCEG STCKLKSFAECA
YGDCCCKDCRFLPGTLCRGKTSECDVPEYCN GSSQFCQPDVFIQNGYPCQNNKAYC
YNGMCQYYDAQCQVIFGSKAKAAPKDCFIEVNSKGDRFGNCFGSGNEYKKCATGN
ALCGKLQ CEN VQEIPVFGIVPAIIQTPSRG TCKWGVDFQLGSDVDPGMVNEGTKCG
AGKICRNFQCVDASV NYDCDVQKKCHGHGVCNSKNCHCENGWAPPNCETKGY
GGSVDSGPTYNEMNTALRDGLLVFFF LIVPLIVCAIFIFI KRDQLWRSYFRKKRSQTYE
SDGKNQANPSRQPGS VPRHVSPVTPPREVPIYANRFAVPTYAAKQPQQFPSRPPPQ
KVSSQGNLIPARPAPAPPLYSSLT

[0141]

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

MGGKQRDEDDEAYGKPVKYDPSFRGPIKNRSCTDVICCVLFLLFILGYIVVGIVAWL
 YGDPRQVLYPRNSTGAYCGMGENDKPYLLYFNIFSCILSSNIISVAENGLQCPTPQV
 CVSSCPEDPWTVGKNEFSQTVGEFYTKNRNFCLPGVPWNMTVTSLQQELCPSFLL
 PSAPALGRCFPWNTVTPPALPGITNDTTIQQQGISGLIDSLNARDISVKIFEDFAQSWYW
 ILVALGVALVLSLLFILLRLVAGPLVLVILGVLGVLAGIYYCWEERYVLRDKGAS
 ISQLGFTTNLSAYQSVQETWLAALIVLAVLEAILLMLIFLRQRIRIAIALLKEASKAV
 GQMMSTMFYPLVTFVLLICIAYWAMTALYLATSGQPQYVLWASNISSPGCEKVPIN
 TSCNPTAHLVNSSCPGLMCVFQGYSSKGLIQRSVFNLQIYGVGLFWTLNWVLA
 QCVLAGAFASFYWA
 HKPQDIPTFPLISAFIRTLRYHTGSLAFGALILT
 VQIARVILEY
 IDHKLRGVQNPVARCIMCCFKCCLWCLEKFIKFLNRNAYIMIAIYGNFCVSAKNAF
 MLLMRNIVRVVVL
 DKTLDVTDLLFFGKLLVVG
 VGVLSFFFFSGRIPGLGKDFKSPH
 YYWL
 PIMTSILGAYVIASGFFSFGMCVDTLFLCFLEDLERNN
 GNSLDRPYYMSKSLL
 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

MACSRPPSQCEPTSLPPGPPAGRRHLPLSRRRE
 SSNKEQRSAVFVILFALITILYS
 SNSANEVFHYGS
 LGRSRRPVNLKKWSITDGYV
 PILGNKTLPSRCHQC
 VIVSSSHLL
 GTKLGPEIERA
 ECTIRMNDAP
 TTGYSADVG
 NKT
 TYRV
 VAHSSV
 FRLRRP
 QEFVNRT
 PETVFIFWGPPSKM
 MQK
 PQGSLVR
 VIQRAGL
 VF
 PNMEAYAV
 SPGRMRQ
 FDDL
 FRGET
 GK
 DREKSH
 SWL
 STGWFT
 MVIA
 VELCDH
 HV
 VYGM
 VPPNYCS
 QR
 PRL
 QRMPY
 HYYEP
 KGPDEC
 VTYI
 QNEHS
 RKG
 NH
 HR
 FITE
 KRF
 FSS
 WA
 QLY
 GIT
 FSH
 PSWT

[0145]

[0146] 대안적으로, 표 3은 조합되어 CA125 (아바고보맙, 소피투주맙), NaPi2b (리파스투주맙), 넥틴4 (엔포르투맙), 푸코실-GM1 (미국 특허 출원 공개 번호: 20130142789에 기재되어 있으며, 구체적인 서열은 본원에 참고로 포함됨), 또는 SLC44A4 (국제 출원 공개 번호: WO2010111018에 기재되어 있으며, 구체적인 서열은 본원에 참고로 포함됨)에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 웹티드 서열을 열거한다.

표 3		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
아바고보맙	QVKLQESGAEALARPGASVKLSC KASGYTFTNYWMQWVKQRPGQ GLDWIGAIYPGDGNTRYTHKFK GKATLTADKSSSTAYMQLSSLAS EDSGVYYCARGEENYAWFAYW GQGTTVTVSSA (SEQ ID NO:155) CDR1 (SEQ ID NO:156) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:157) - YPGDGN CDR3 (SEQ ID NO:158) – GEGNYAWFAY	DIELTQSPASLSASVGGETVTITCQA SENIYSYLAWHQQKQGKSPQLLV YNAKTLAGGVSSRFSGSGSGTHFS LKIKSLQPEDFGIYYCQHHYGILPT FGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:159) CDR1(SEQ ID NO:160) - ENIYSYLA CDR2 (SEQ ID NO:161) - NAKLAG CDR3 (SEQ ID NO:162) - QHHYGILPT
소피투주맙	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGYSITNDYAWNWVRQAPGK GLEWVGYISYSGYTTYNPSLKS FTISRDTSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARWTSGLDYWGQGTL VTVSSA (SEQ ID NO:163) CDR1 (SEQ ID NO:164) - GYSITNDY CDR2 (SEQ ID NO:165) - SYSGY CDR3 (SEQ ID NO:166) - WTSGLDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SDLIHNLAWYQQKPGKAPKLLI YGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQYWTPFTF GQGTKVEIKR (SEQ ID NO:167) CDR1 (SEQ ID NO:168) - DLIHNLWA CDR2 (SEQ ID NO:169) - GATSLET CDR3 (SEQ ID NO:170) - QQYWTPFT
리파스투주맙	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFSDFAMSWVRQAPGKGL EWVATIGRVAFHYYYPDSMKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRS SETLVHSSGNTYLEWYQQKPGKA PKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCFQGSF

[0147]

	TAVYYCARHRGFDVGHFDFWG QGTLVTVSSA (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
엔포르투맙	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYNMNMWVRQAPGKGL EWVSYISSLSTIYYADSVKGRTF ISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTA VYYCARAYYYGMDVWGQQGTTV TVSSA (SEQ ID NO:179) CDR1 (SEQ ID NO:180) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:181) - SSSSST CDR3 (SEQ ID NO:182) - AYYYGMDV	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRA SQGISGWLAQYQQKPGKAPKFLIY AASTLQSGVPNSRGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQANSFPPTFG GGTKVEIKR (SEQ ID NO:183) CDR1(SEQ ID NO:184) - QGISGWLA CDR2 (SEQ ID NO:185) - AASTLQS CDR3 (SEQ ID NO:186) - QQANSFPPT
항- 푸코실-GM1	EVQLVESGGGSVQPGESRLSCV ASGFTFSRYKMNWVRQAPGKGL EWVSYISRSRDIYYADSVKGRTF TISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDT AVYYCAGTVTTYYYYDFGMDVW GQGTTTVSS (SEQ ID NO:187) CDR1 (SEQ ID NO:188) - GFTFSRY CDR2 (SEQ ID NO:189) - SRSGRD CDR3 (SEQ ID NO:190) - TVTTYYYYDFGMDV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPNSRGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQYNSYPPTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO:191) CDR1 (SEQ ID NO:192) - QGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:193) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:194) - QQYNSYPPT

[0148]

방- SLC44A4	QVQLVESGGVVQPGRLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAVMSYDGSKKFYTDSDK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDGGDYVRYHYY GMDVWGQQGTTTVSSA (SEQ ID NO:195) CDR1 (SEQ ID NO:196) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:197) - SYDGSK CDR3 (SEQ ID NO:198) - DGGDYVRYHYYGMDV	DIQMTQSPSTLSASIGDRVTITCRA SQGISYYLAWYQQKPGKIPKLLIY DTSSLQSGVPNSRGSGSGTDLSLTI 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 이종이량체화를 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)₄- 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 종양 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)₄ 링커는 밀줄쳐 있다.

[0151] 본 개시내용의 TruNKET는 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-TruNKET-EpCAM이다. NKG2D-결합-F4-TruNKET-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-TruNKET-EpCAM은 TruNKET의 한 아암을 형성하는 SEQ ID NO:203 및 SEQ ID NO:214, 및 TruNKET의 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 디슬피드 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)₄ 링커, GGGGSGGGSGGGSGGGGS (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)₄- 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 (시스템 잔기는 볼드체-이탈릭체-밀줄쳐 있음). SEQ ID NO:203에서 나타낸 바와 같이, Fc 도메인의 C-말단은 짧은 SGSGGGGS 링커 (SEQ ID NO:207)를 통해 scFv (SEQ ID NO:205)의 N-말단에 연결된다.

NKG2D-결합 scFv

```
DIQMTQSPSSVSASVGDRVТИCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGVSPRTFGCGTKVEIKGGGSGGG
GSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKC
LEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAP
MGAAAGWFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:205)
```

[0155]

[0156]

F4-EpCAMFc-AJchainB-NKG2D-결합 scFv

EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGSG
NIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ
 GTT^TVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNSALTSG
 VHTFP^AV^LQSSGLYSLSVVTV^PSS^SGTQTYICNVNHKPSNTKV^DKKVEPKSCDKT
 HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHN^ATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQP^REP^RVYTLPP^CRDELTNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLLSPG
 SGSGGGSDIQM^TQSPSSVSAVGDRVT^ICRASQGISSWLAYQQKPGKAPKLLIY
 AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSF^PRTFGCGTKVEIKG
 GGGSGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWV
 RQAPGKCLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY
 YCARGAPMGAAAGWFDPWGQGTLTV^VSS (SEQ ID NO:203)

[0157]

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 디슬피드 결합을 형성한다. SEQ ID NO:204에서, Fc 도메인은 또한 K360E 및 K409W 치환을 포함한다.

[0159]

항-EpCAM V_H-CH1-Fc

EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGSG
NIHYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ
 GTT^TVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNSALTSG
 VHTFP^AV^LQSSGLYSLSVVTV^PSS^SGTQTYICNVNHKPSNTKV^DKKVEPKSCDKT
 HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVEVHN^ATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQP^REP^RVQVCTLPPS^RDELTENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
 TPPVLVSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLLSPG
 (SEQ ID NO:204)

[0160]

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

ELVMTQSPSSLT^TVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQNYLTWYQQKPGQPPKLLIYW
 ASTRESGV^PDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLEIKG
 RTVAAPS^VFIFPPSDEQLSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
 EQDSKDSTYSLSSTL^TLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSP^TKSFNRGEC (SEQ ID
 NO:214)

[0163]

예시적인 실시양태에서, NKG2D-결합 scFv 단편에 연결된 Fc 도메인은 K360E 및 K409W의 돌연변이를 포함하고, EPCAM Fab 단편에 연결된 Fc 도메인은 이종이량체를 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 디슬피드 결합을 형성한다.

[0166]

본 개시내용의 또 다른 Tr iNKET는 NKG2D-결합-F3'-Tr iNKET-EPCAM이며, 그의 서열은 하기에 기재된다 (CDR (카바트(Kabat) 넘버링)은 밀줄쳐 있음).

[0167]

본 개시내용의 일부 Tr iNKET는 형태 A49-F3'-Tr iNKET-EPCAM을 가지며, 그의 서열은 하기에 제공된다 (CDR (카바트 넘버링)은 밀줄쳐 있음).

[0168]

A49-F3'-Tr iNKET-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 이종이량체를 형성하기 위해 Q347R, D399V, 및 F405T 치환을 포함한다 (예를 들어, 하기 기재된 SEQ ID NO:212 참고).

[0169] 본 개시내용의 EPCAM-결합 scFv는 (G4S)₄ 링커에 의해 경쇄 가변 도메인에 연결된 중쇄 가변 도메인 ($V_L(G4S)_4V_H$ 또는 LH로 나타내어지고, V_L 은 V_H 에 대해 N-말단이며, $V_H(G4S)_4V_L$ 또는 HL로 나타내어지고, V_H 는 V_L 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_L 및 V_H 는 100 V_L - 44 V_H S-S 브릿지 (각각 G100C 및 G44C 치환으로부터 생성됨)를 함유한다 (시스테인 잔기는 하기 서열에서 볼드체-이탤릭체-밑줄쳐 있음). (G4S)₄는 SEQ ID NO:208 및 SEQ ID NO:209에서 볼드체-밑줄친 서열 GGGGSGGGSGGGGGGGGS (SEQ ID NO:206)이다.

EPCAM (MT110LH) scFv

```
ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYW  

ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIK  

GGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYW  

LGWVKQRPGHCLEWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTFED  

SAVYFCARLRNWDEPMDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:208)
```

EPCAM (MT100HL) scFv

```
EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHCLEWIGDIFPGSG  

NIHYNEKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ  

GTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYW  

SLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTTISSV  

QAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIK (SEQ ID NO:209)
```

[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.

EPCAM (MT110LH) scFv-Fc

```
ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYW  

ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIK  

GGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYW  

LGWVKQRPGHCLEWIGDIFPGSGNIHYNEKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTFED  

SAVYFCARLRNWDEPMDYWGQGTTVSSGASDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFP  

PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTY  

RVSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPRVYTLPPCRDELT  

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSR  

SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:210)
```

[0176]

EPCAM (MT110HL) scFv-Fc

```
EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHCLEWIGDIFPGSG  

NIHYNEKFKGKATLTADKSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQ  

GTTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYW  

SLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTTISSV  

QAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGCGTKLEIKGASDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPK  

PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  

VSVSLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPRVYTLPPCRDELT  

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLYSDGSFTLYSKLTVDKSR  

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 디슬피드 결합을 형성한다. SEQ ID NO:212에서, Fc 도메인은 K360E 및 K409W 치환 또한 포함한다.

[0180]

A49 - V_H

EVQLVESGGGLVKPGGLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSYI
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW
 GQGTLTVVSS (SEQ ID NO:85)

[0181]

A49 V_H-CH1-Fc

EVQLVESGGGLVKPGGLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSYI
 YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPMGAAAGWFDPW
 GQGTLTVVSSASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
 KTHTCPCPAELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
 TISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTEENQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTPPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSPG
 (SEQ ID NO:212)

[0183]

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

[0184]

A49 - V_L

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID
 NO:86)

[0186]

A49 LC V_L - 불변 도메인

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
 VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK
 RTVAAPSPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYSLSSTTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
 NO:213)

[0188]

예시적인 실시양태에서, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인은 Q347R, D399V 및 F405T의 돌연변이를 포함하고, EPCAM scFv에 연결된 Fc 도메인은 이종이량체를 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 디스플레이 결합을 형성한다.

[0189]

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.

[0190]

이종이량체성 항체 중쇄의 조립체는 동일한 세포에서 2개의 상이한 항체 중쇄 서열을 발현함으로써 달성될 수 있으며, 이는 각각의 항체 중쇄의 동종이량체의 조립체, 뿐만 아니라 이종이량체의 조립체를 유도할 수 있다. 이종이량체의 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 이를 2개의 쇄가 서로 선택적으로 이종이량체화하는 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 (용기부)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 헌지, 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_κ에 도입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174 및/또는 T164에 있을 수 있다.

[0195] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 4에 나타낸 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 나타낸 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]

대안적으로, 아미노산 치환은 표 6에 나타낸 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]

대안적으로, 각각의 폴리펩티드 쇄에서 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]

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

대안적으로, 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 9에 나타낸 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 제1 폴리펩

티드 컬럼에서 나타낸 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 하전된 아미노산으로 교체되고, 제2 폴리펩티드 컬럼에서 나타낸 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 나타낸 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, 이중다량체 단백질의 구조적 안정성은 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇄에 S354C 및 반대쪽 폴리펩티드 쇄에 Y349C를 도입함으로써 증가될 수 있으며, 이는 2개의 폴리펩티드의 계면 내에서 인공적인 디술피드 브릿지를 형성한다.

[0210]

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

[0211]

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

[0212]

[0212] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 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 쇄의 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]

[0213] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 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 쇄의 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]

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

[0215]

[0215] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 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 쇄의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0216]

[0216] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347, Y349, K360 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 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 O347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 O347R, 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, 혈미경 검사 또는 클론픽스(Clonepix)를 이용하여 단일 클론을 단리할 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 단리하고 정제할 수 있다.

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 Ca^{2+} -비의존성 동형 세포-세포 부착을 매개하는 막횡단 당단백질	상피 세포 부착 분자 (EpCAM)
뮤신 패밀리 당단백질	암 항원 125 (CA125)
Na^+ 공동수송을 통해 포스페이트를 세포에 수송하는 것에 관여하는 포스페이트 수송 단백질	나트륨/포스페이트 공동수송체 2B (NaPi2b)
Ca^{2+} -비의존성 세포 부착에 관여하는 세포 부착 분자	넥틴 세포 부착 분자 4 (넥틴4)
강글리오시드	푸코실-GM1 (모노시알로테트라헥소실강글리오시드)
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 패밀리 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- γ 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-Tr iNKET (예를 들어, NKG2D-결합-F4-Tr iNKET-EpCAM)는 EpCAM을 표적화하는 모 mAb에 비해 더욱 효과적으로 표적 세포를 사멸시켰다. 특정 실시양태에서, F4-Tr iNKET는 또한 F3'-Tr iNKET (예를 들어, NKG2D-결합-F3'-Tr iNKET-EpCAM)에 비해 더욱 강력하게 표적 세포를 사멸시켰으며, 이는 F4-Tr iNKET와 표적 세포의 더욱 강력한 결합의 반영일 수 있다.

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, 흉선종, 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, 맥락막총 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 투명 세포 암종, 결합 조직암, 낭선종, 소화계암, 십이지장암, 내분비계암, 내배엽동 종양, 자궁내막 파다형성, 자궁내막 간질성 육종, 자궁내막모양 선암종, 자궁내막 세포 암, 상의세포 암, 상피 세포 암, 유잉 육종, 안구 및 안와 암, 여성 색식기암, 국소 결절성 파다형성, 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 경정사마귀 흑색종, 림프종, 남성 생식기 암, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 수모세포종, 수질상피종, 뇌막암, 중피암, 전이성 암종, 구강암, 점막표피양 암종, 다발성 골수종, 근육암, 비강암, 신경계암, 신경상피 선암종 결절성 흑색종, 비-상피성 피부암, 비-호지킨 림프종, 귀리 세포 암종, 펩지교세포 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, 수뇨관암, 요도암, 비뇨기 방광암, 비뇨계암, 자궁경부암, 자궁체부암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀모양 암종, VIP종, 외음부암, 잘 분화된 암종, 또는 월름스 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, 베켓 림프종, 림프구형질세포성 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, 림프절의 천연 킬러/T-세포 림프종, 장질환 유형 T-세포 림프종, 피하 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 (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 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.

IV. 조합 요법

[0249] 본 발명의 또 다른 측면은 조합 요법을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 암을 치료하기 위해 추가의 치료제와 조합하여 사용할 수 있다.

[0250] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 예시적인 치료제에는 예를 들어 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 쟈시타빈, 빙크리스틴, 에토포시드, 클라드리빈, 미토브로니톨, 메토트렉세이트, 독소루비신, 카르보쿠온, 펜토스타틴, 니트라크린, 지노스타틴, 세트로렐릭스, 레트로졸, 랄티트렉세드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부족산, 네다플라틴, 시타라빈, 비칼루타미드, 비노렐빈, 베스나리논, 아미노글루테티미드, 암사크린, 프로글루미드, 엘리프티늄 아세테이트, 캐탄세린, 독시풀루리딘, 에트레티네이트, 이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로게닐, 부토신, 카르모푸르, 라족산, 시조필란, 카르보플라틴, 미토락톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니포시드, 임프로술판, 애노시타빈, 리수리드, 옥시메톨론, 타목시펜, 프로게스테론, 메페티오스탄, 애피티오스타놀, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마 (IFN- γ), 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.

[0251] 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.

[0252] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 여전히 다른 작용제는 비-체크포인트 표적 (예를 들어, 헤르셉틴) 및 비-세포독성제 (예를 들어, 티로신-키나제 억제제)를 표적화하는 모노클로날 항체 작용제이다.

[0253] 항암제의 여전히 다른 카테고리에는 예를 들어 (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절단 복구 억제제, Bcr-Abl 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, 헷지호그 신호전달 경로 억제제, IDO 억제제, JAK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제, MELK 억제제, MTH1 억제제, PARP 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 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 시토카인이 포함된다.

[0254] 본 발명의 단백질은 또한 원발성 병변의 수술적 제거에 대해 부가적으로 사용될 수 있다.

[0255] 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.

[0257] 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.

[0259] 제약 조성물은 항원 (표 11에 열거됨) 부위를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질의 치료 유효량을 함유할 수 있다.

[0260] 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.

[0261] 상기 단백질은 제형을 형성하는 완충된 용액 중에 단백질의 치료 유효량을 포함하는 액체 수성 제약 제형으로 존재할 수 있다.

[0262] 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 융통성 있는 양을 위해 컨테이너에 포장될 수 있다.

[0263] 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.

[0264] 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.

[0265] 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 폴리울 또한 제형에 포함될 수 있다. 폴리울은 제형의 원하는 등장성과 관련하여 변할 수 있는 양으로 제형에 첨가된다. 특정 실시양태에서, 수성 제형은 등장성일 수 있다. 첨가되는 폴리울의 양 또한 폴리울의 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 폴리울은 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, 폴리울 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 폴록사며 (예를 들어, 폴록사며 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 스토퍼로 밀폐되고 알루미늄 크립프 밀봉 마개로 밀봉된 USP / Ph Eur 유형 I 50R 바이알에서 10 mg/mL 농도로 제공될 수 있다. 스토퍼는 USP 및 Ph Eur에 따라 엘라스토머로 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이알은 60 mL의 추출 가능한 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, 수화/세포 정화, 정제, 약물 물질/약물 생성물 보관 및 샘플 분석 동안에 일어날 수 있는 웨პ티드 및 단백질의 혼란 생성물 변형이다. 탈아미드화는 단백질로부터 NH₃의 소실에 의해 가수분해가 일어날 수 있는 숙신이미드 중간체를 형성하는 것이다. 숙신이미드 중간체는 모 웨პ티드의 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 폴리웨პ티드 형태 및 삼차 구조가 포함된다. 웨პ티드 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 (BWFI), 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 (BWFI), 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. 동결건조 보호제는 당, 예를 들어 디사카라이드일 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조보호제는 수크로스 또는 말토스 일 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 (BWFI), 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.

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 페옥시다제에 접합되어 있고, Fc 교차-반응성을 피하기 위해 인간 카파 경쇄를 특이적으로 인식하는 이차 항체를 이용하여 일차 항체 결합을 검출하였다. 서양고추냉이 페옥시다제에 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 이바이오사이언스(eBioscience)에서 입수 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 시노몰구스 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 걸쳐 결합을 입증하였지만, 클론마다 친화도가 달랐다. 일반적으로, 각각의 항-NKG2D 클론은 유사한 친화도로 인간 (도 3) 및 시노몰구스 (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 세포외 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 입수 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. 2시간 인큐베이션 이후, 웰을 세척하고, NKG2D-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 ULBP-6-His-비오틴을 서양고추냉이 페옥시다제에 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.

MAAAAIPLLCLPLFLFGWSRARDDPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQ
GQVDEKTFHYDCGNKTVPVSPLGKKLNVTMAWKAQNPNVLREVVDILTEQ
LLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWFQFSIDGQTLLFDSEKRM
WTTVHPGARKMKEKWENDKDVAAMSFHYSIMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEP
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 엘타와의 경쟁

[0310] 재조합 마우스 Rae-1엘타-Fc (알엔디 시스템즈(R&D Systems)로부터 구입함)를 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, 비-특이적 결합을 감소시키기 위해 웰을 소 혈청 일부만으로 차단하였다. 마우스 NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음, NKG2D-결합 도메인을 첨가하였다. 인큐베이션 및 세척 후에, Rae-1엘타-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-1엘타-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 입수 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인 클론은 Rae-1엘타가 마우스 NKG2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소타입 대조군 항체는 Rae-1엘타와 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 수득하였다. 이어서, NKG2D-CAR 구축물을 길슨(Gibson) 조립체를 이용하여 레트로바이러스 벡터에 클로닝시키고, 레트로바이러스 생산을 위해 expi293 세포에 형질감염시켰다. EL4 세포를 8 μ g/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 브레펠린-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 단리하였다. NK 세포 ($CD3^- CD56^+$)를 자성 비드에 의한 음성 선택을 이용하여 PBMC로부터 단리하였고, 단리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 >95%이었다. 이어서, 단리된 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, 브레펠린-A, 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양하였다. 배양 후에, NK 세포를 CD3, CD56 및 IFN- γ 에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN- γ 염색을 $CD3^- CD56^+$ 세포에서 분석하여, NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN- γ 이중-양성 세포에서의 증가는 1 개의 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 $^+$ 및 IFN- γ $^+$ 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 μ m 세포 스트레이너를 통해 분쇄하여, 단일 세포 혼탁액을 수득하였다. 세포를 펠렛화하고, ACK 용해 완충제 (써모 피서 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)으로부터 구입함, #A1049201; 155 mM 염화암모늄, 10 mM 중탄산칼륨, 0.01 mM EDTA) 중에 재현탁시켜, 적혈구를 제거하였다. NK 세포 단리를 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- γ 에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN- γ 염색을 $CD3^-NK1.1^+$ 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 (이바이오사이언스에서 입수 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨)은 이소타입 대조군에 비해 CD107a $^+$ 및 IFN- γ $^+$ 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

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 μ L의 배양물 상청액을 제거하고, 200 μ L의 유로퓸 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.

[0320] 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).

[0321] 실시예 6 - NKG2D 항체는 높은 열안정성을 나타낸다

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

[0322] 실시예 7 - NKG2D와 CD16을 가교시킴으로써 인간 NK 세포의 상승작용적 활성화

일차 인간 NK 세포 활성화 검정

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 μ L 멸균 PBS 중 2 μ g/mL (항-CD16, 바이오레전드(Biolegend) # 302013) 및 5 μ g/mL (항-NKG2D, 알엔디 #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 μ g/mL APC-접합된 항-CD107a mAb (바이오레전드 # 328619)로 보충된 배양 배지 중에서 5×10^5 세포/mL로 재현탁시켰다. 이어서, 1×10^5 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% CO₂하에 4 시간 동안 인큐베이션하였다. IFN- γ 의 세포내 염색을 위해, NK 세포를 항-CD3 (바이오레전드 #300452) 및 항-CD56 mAb (바이오레전드 # 318328)로 표지화하고, 후속적으로 고정

하고, 투과화시키고, 항-IFN- γ mAb (바이오레전드 # 506507)로 표지화하였다. NK 세포를 살아있는 CD56⁺CD3⁻ 세포 상에 게이팅한 후에 유동 세포분석법에 의해 CD107a 및 IFN- γ 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- γ 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-활성화 된 NK 세포의 CD107a 수준 및 세포내 IFN- γ 생산을 분석하였다. 그래프는 평균 ($n = 2$) ± Sd를 나타낸다. 도 19a는 CD107a의 수준을 입증하고; 도 19b는 IFN- γ 의 수준을 입증하고; 도 19c는 CD107a 및 IFN- γ 의 수준을 입증한다. 도 19a-19c에 제시된 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 이용한 5회의 독립적인 실험을 대표한다.

실시예 8 - 표적 세포의 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET)-매개된 증진된 세포독성

세포 발현된 인간 암 항원에 결합하는 TriNKET 또는 mAb의 평가

[0330] 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 회석하고, 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 재조합 IgG1 염색된 대조군에 대해 정규화하여, 백그라운드 대비 배수 값을 수득하였다.

[0331] 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 결합제를 포함하는 F3'-TriNKET에 비해 F4-TriNKET에 의해 더욱 강력하였다.

일차 인간 NK 세포 세포독성 검정

[0332] PBMC를 밀도 구배 원심분리를 이용하여 인간 말초 혈액 비피 코트로부터 단리하였다. 단리된 PBMC를 세척하고, NK 세포 단리를 위해 준비하였다. NK 세포를 자성 비드에 의한 음성 선택 기술을 이용하여 단리하였다. 달성된 단리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 90% CD3⁻ CD56⁺ 초파이었다. 단리된 NK 세포를 시토카인없이 밤새 인큐베이션하였고, 다음 날 세포독성 검정에서 사용하였다.

DELFIA 세포독성 검정

[0333] 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 0.5×10^5 세포/mL로 재현탁시켰다. 백그라운드 웰을 제조하기 위해, 분취량의 표지된 세포를 따로 두고, 세포를 배지로부터 회전시켰다. 100 μ L의 배지를 주의해서 웰에 삼중으로 첨가하여, 펠렛화된 세포의 교란을 피하였다. 100 μ 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 회석하고, 50 μ L의 회석된 mAb 또는 TriNKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴지된 NK 세포를 배양물로부터 수확하고, 세척하고, 배양 배지 중에서 원하는 이팩터 세포 대 표적 세포 비에 따라 1.0×10^5 - 2.0×10^6 세포/mL로 재현탁시켰다. 50 μ L의 NK 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여, 총 200 μ L 배양물 부피를 제공하였다. 검정을 진행하기 전에, 플레이트를 37°C에서 5% CO₂하에 2-4 시간 동안 인큐ベ이션하였다.

[0337] 2-3 시간 동안 배양한 후에, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 세포를 200xg에서 5 분 동안 원심분리에 의해 펠렛화하였다. 20 μ L의 배양물 상청액을 제조자로부터 공급된 깨끗한 마이크로플레이트로 옮기고, 200 μ L의 실온 유로퓸 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고, 플레이트 진탕기 상에서 250 rpm에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 스펙트라맥스(SpectraMax)[®] i3X 장비 (몰레큘라 디바이시즈(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

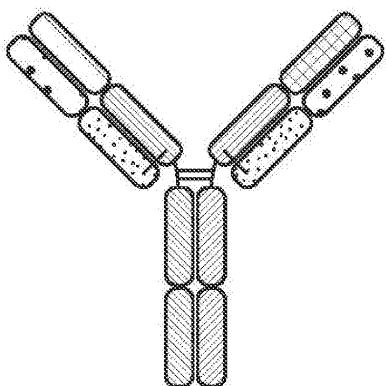
[0340] 본원에 인용된 각각의 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참고로 포함된다.

[0341] 등가물

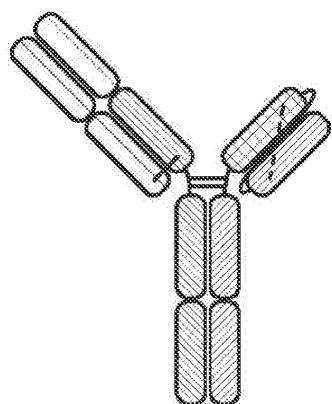
[0342] 본 발명은 그의 취지 또는 필수 특징을 벗어나지 않고 다른 특정한 형태로 실시될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기 보다는 모든 측면에서 설명하는 것으로 고려된다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 기재에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 지정되고, 청구범위의 등가물의 의미 및 범위내에 있는 모든 변화는 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

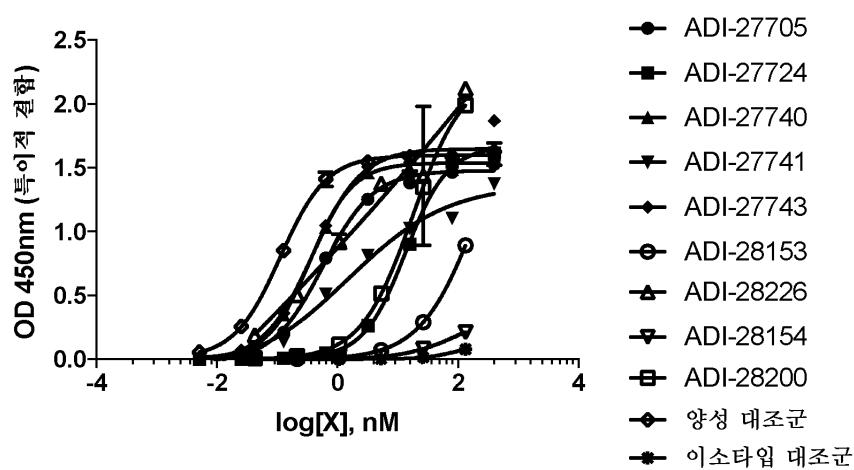
도면1



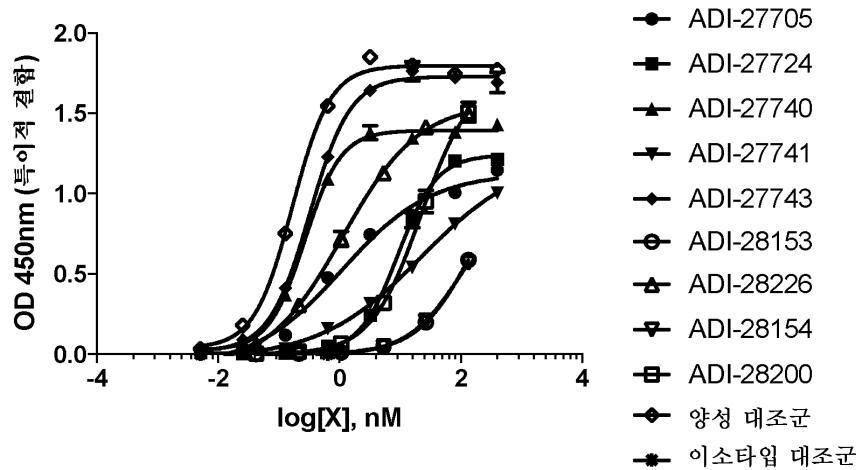
도면2



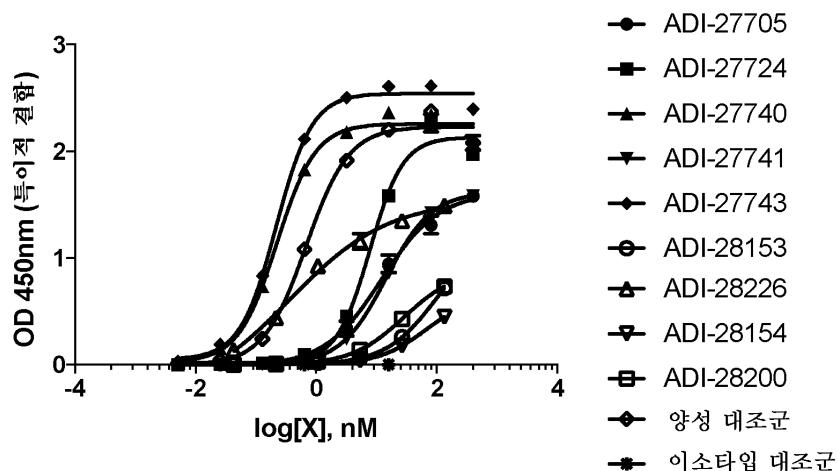
도면3



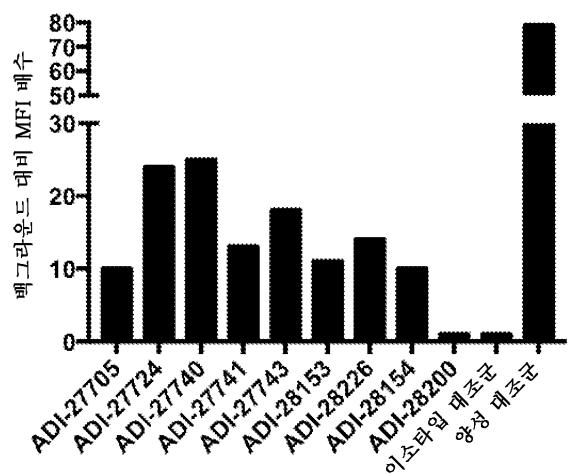
도면4



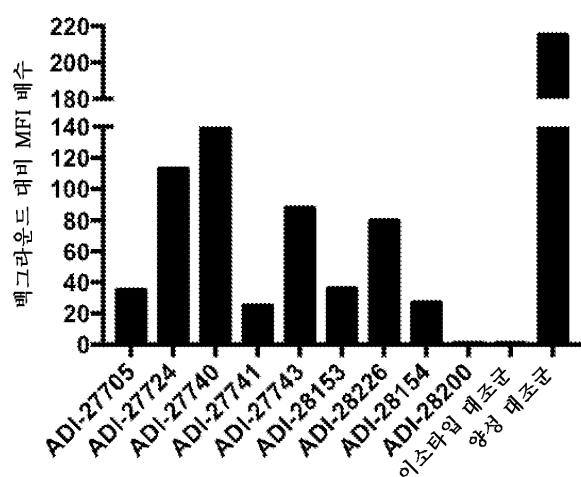
도면5



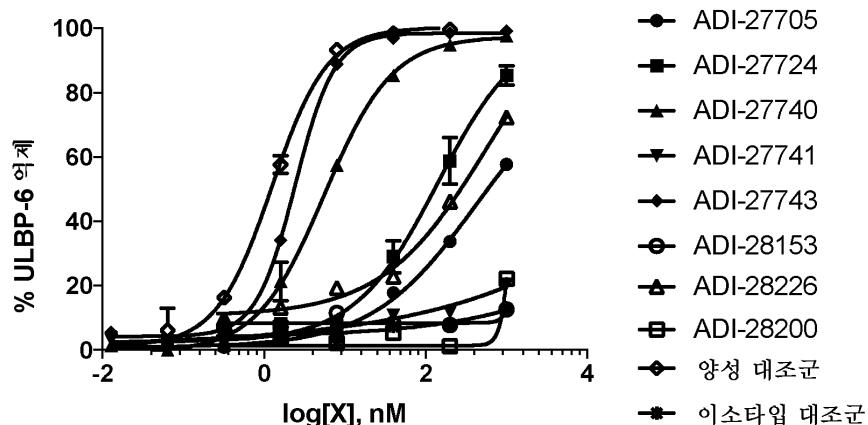
도면6



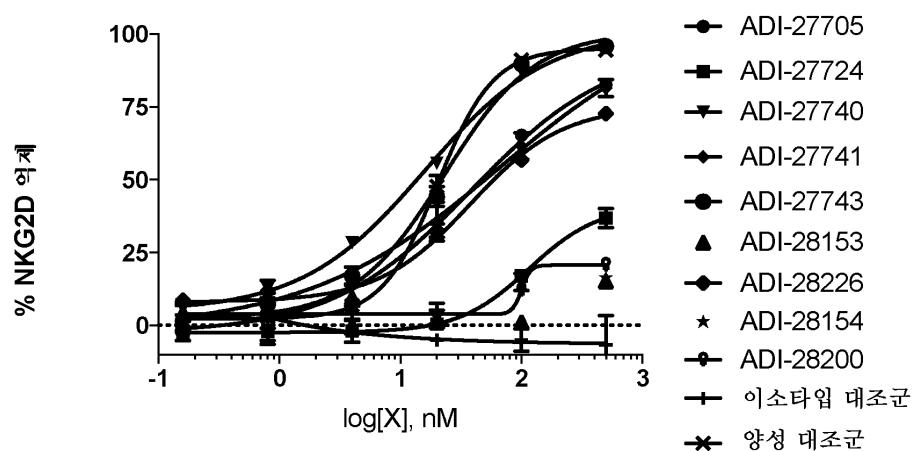
도면7



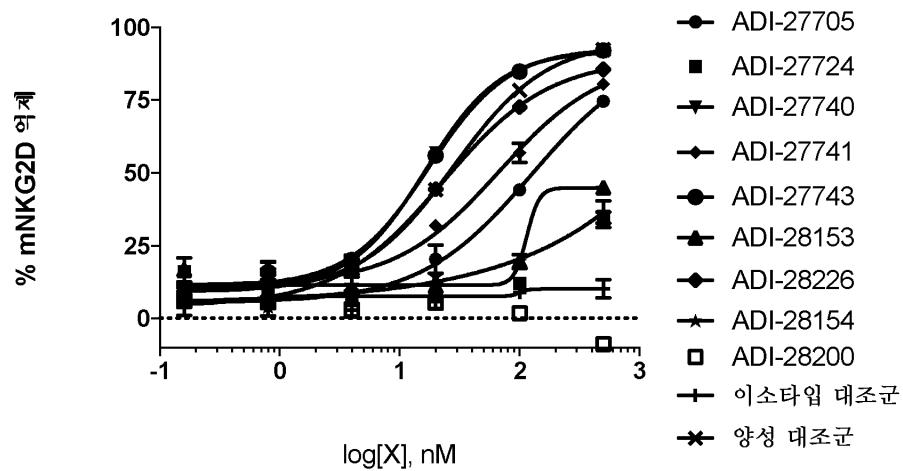
도면8



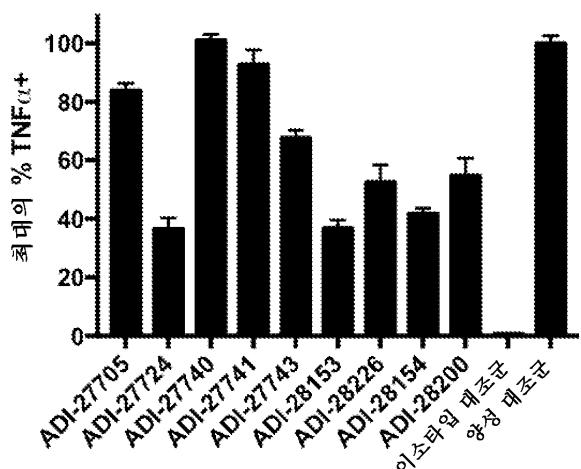
도면9



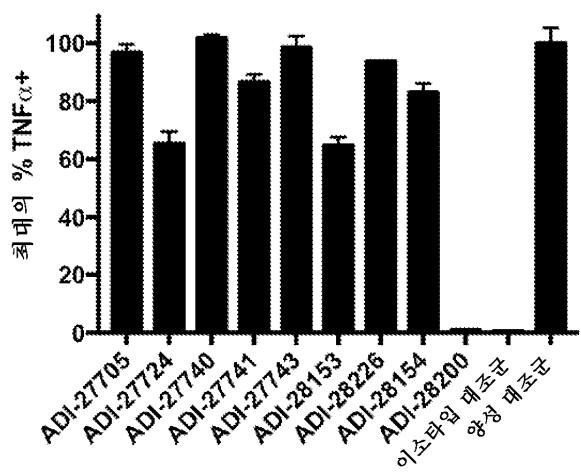
도면10



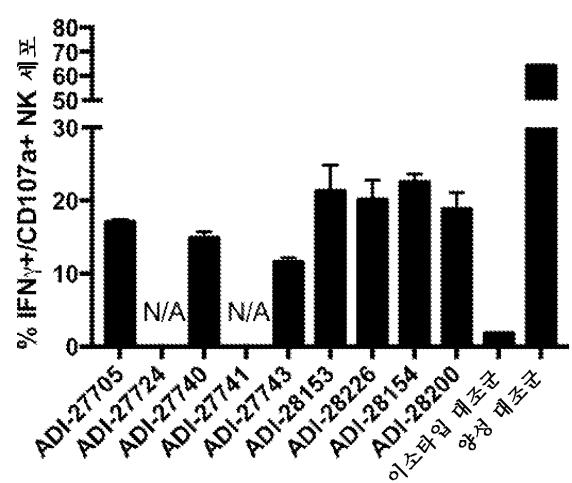
도면11



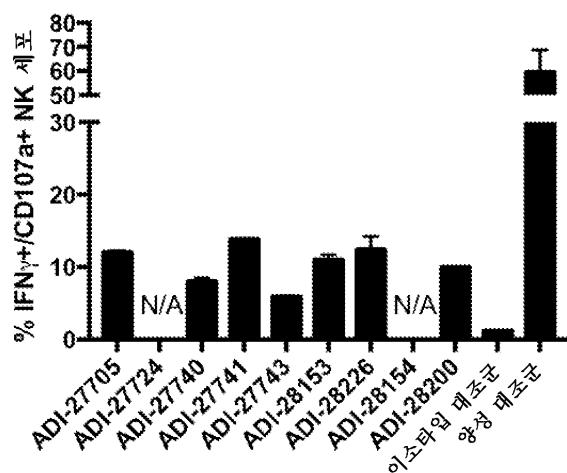
도면12



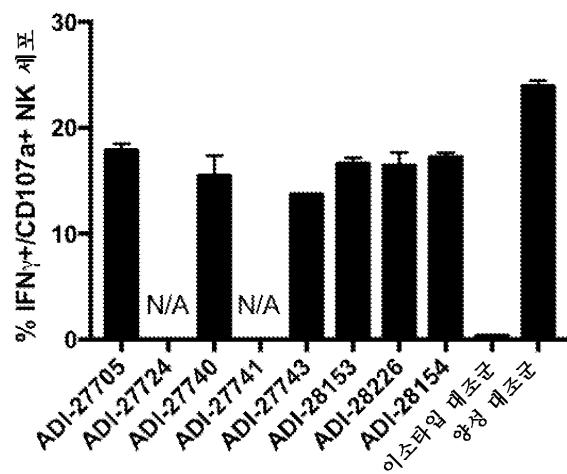
도면13



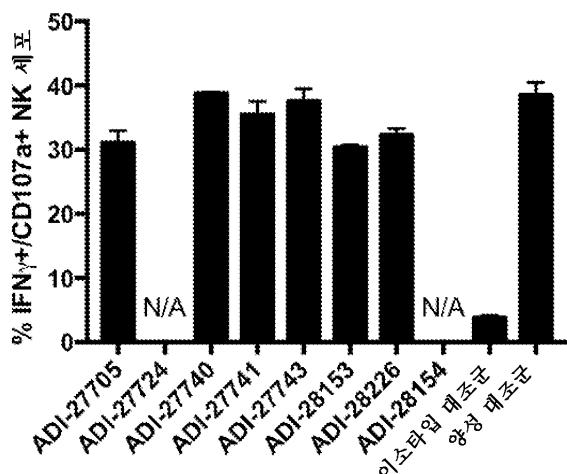
도면14



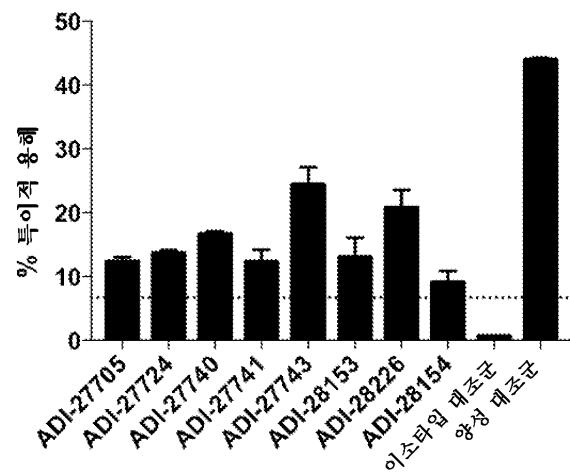
도면15



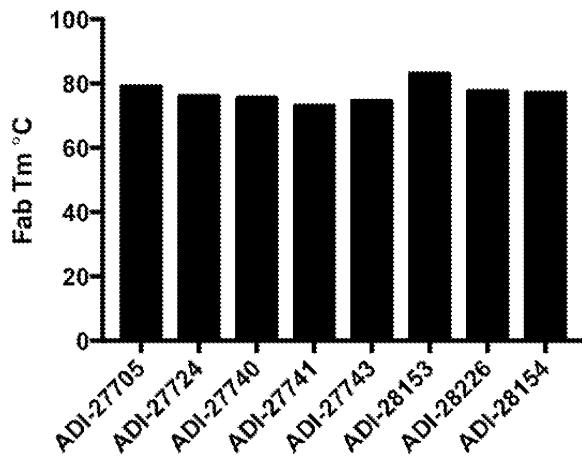
도면16



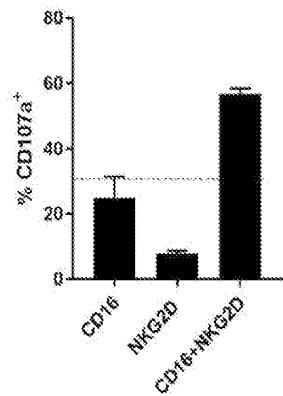
도면17



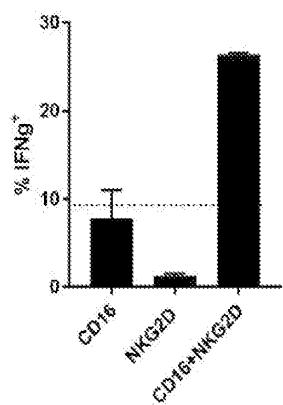
도면18



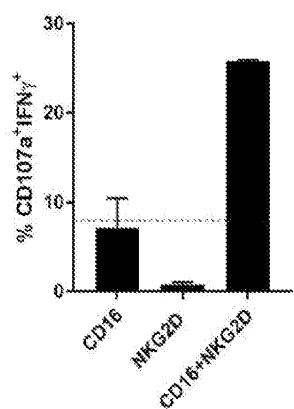
도면19a



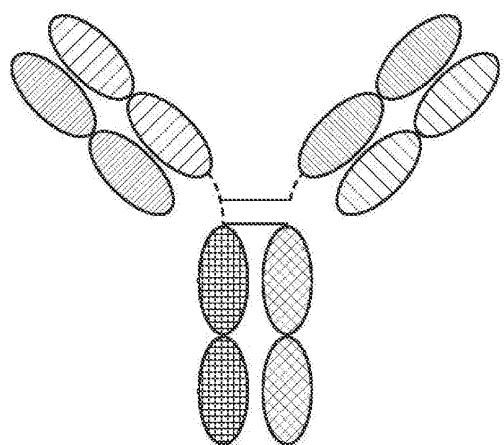
도면19b



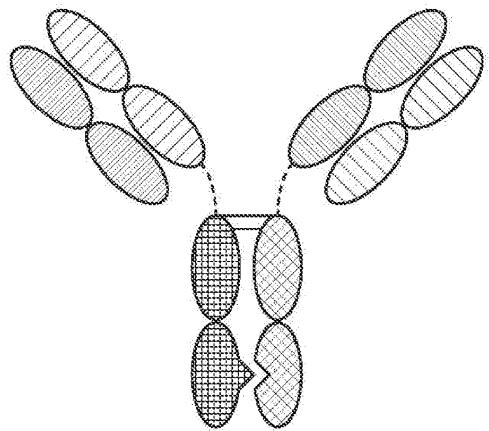
도면19c



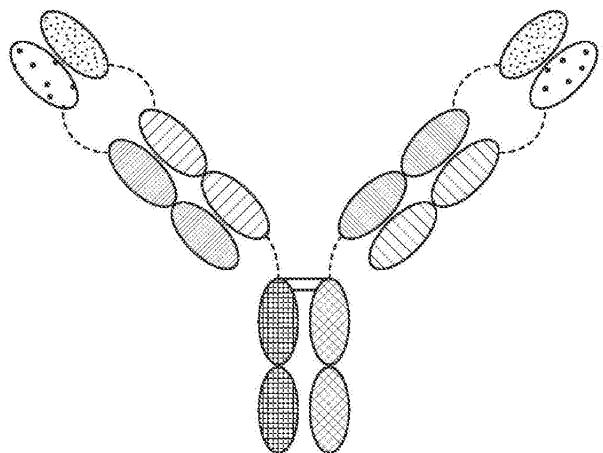
도면20



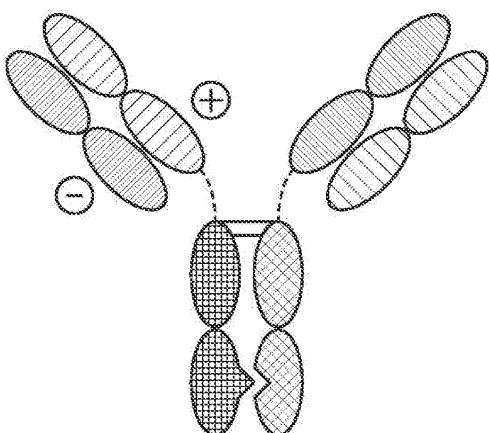
도면21



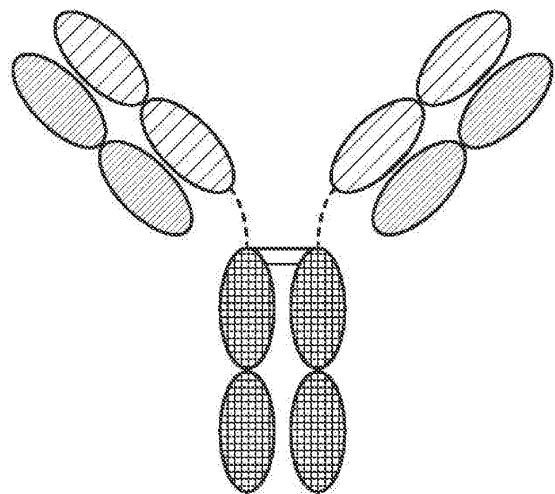
도면22



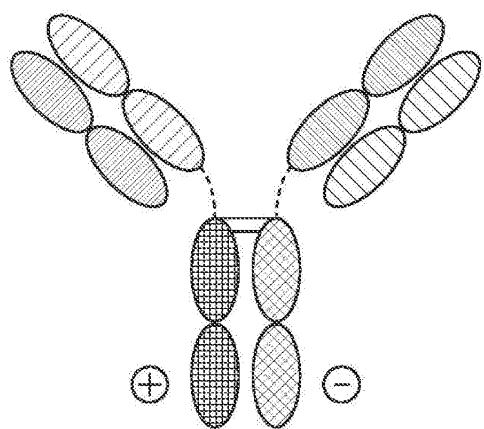
도면23



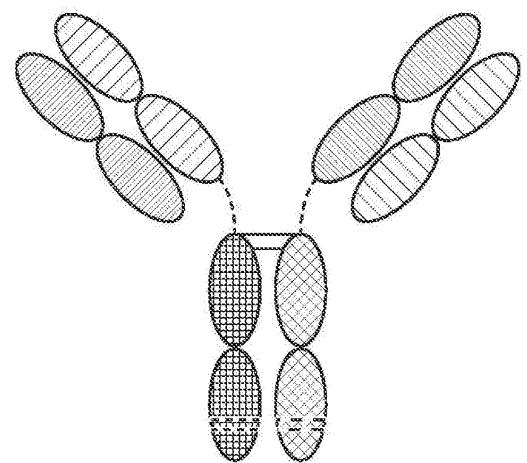
도면24



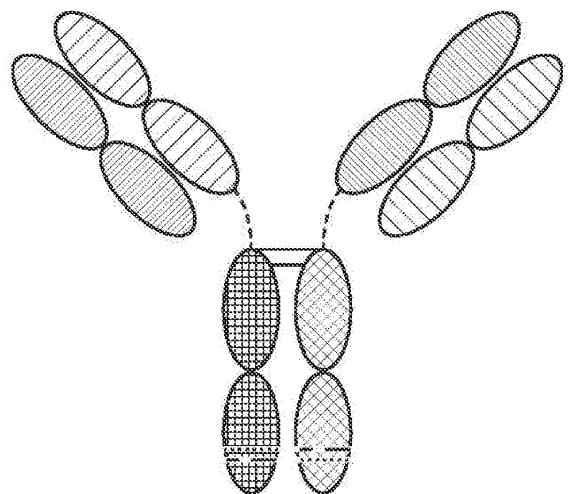
도면25



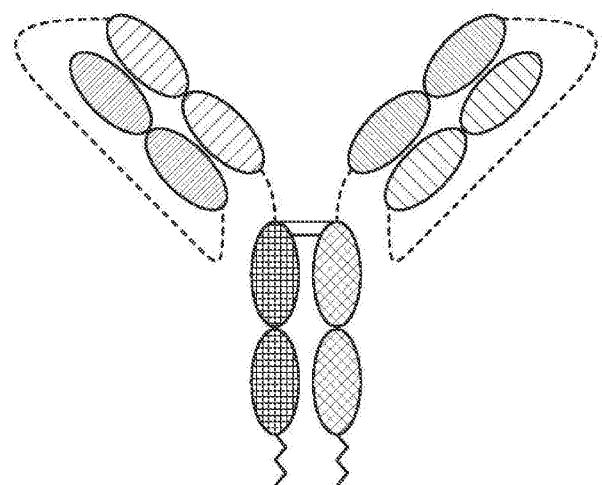
도면26



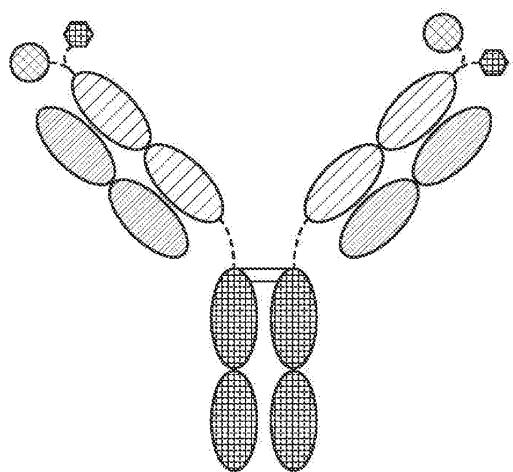
도면27



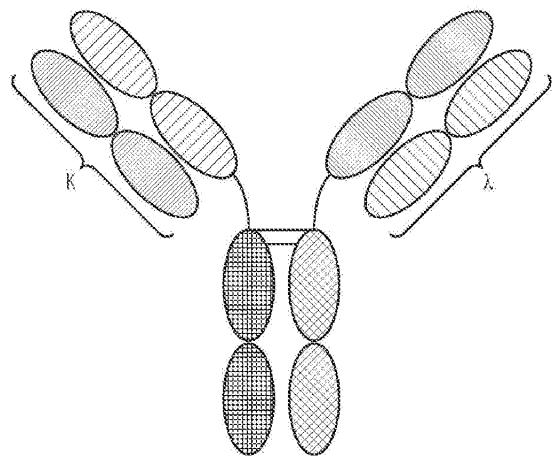
도면28



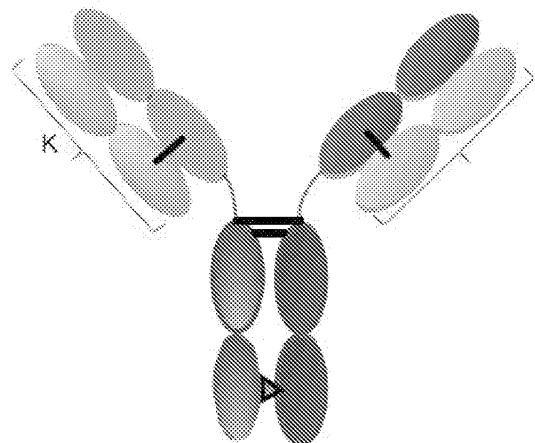
도면29



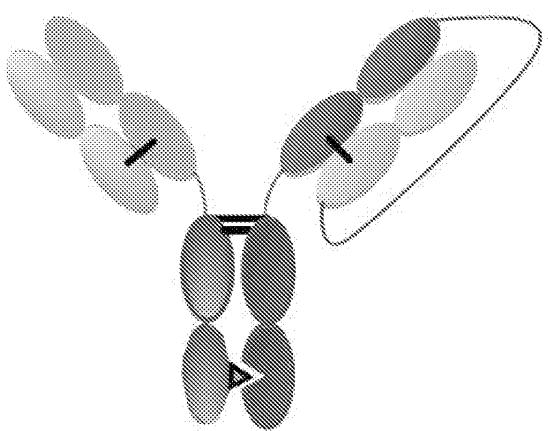
도면30a



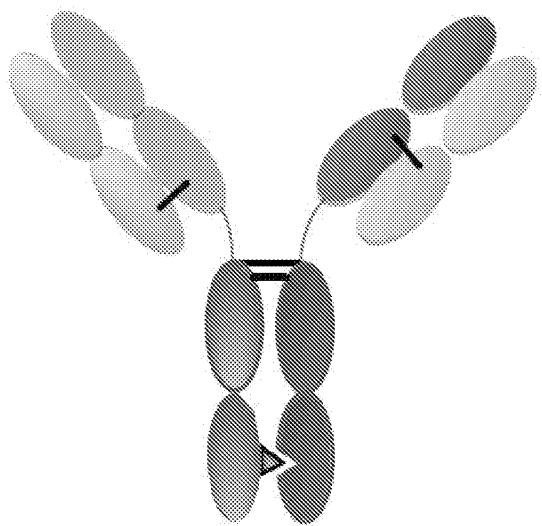
도면30b



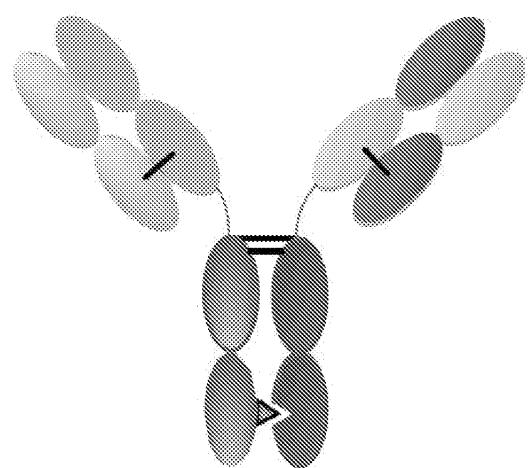
도면31



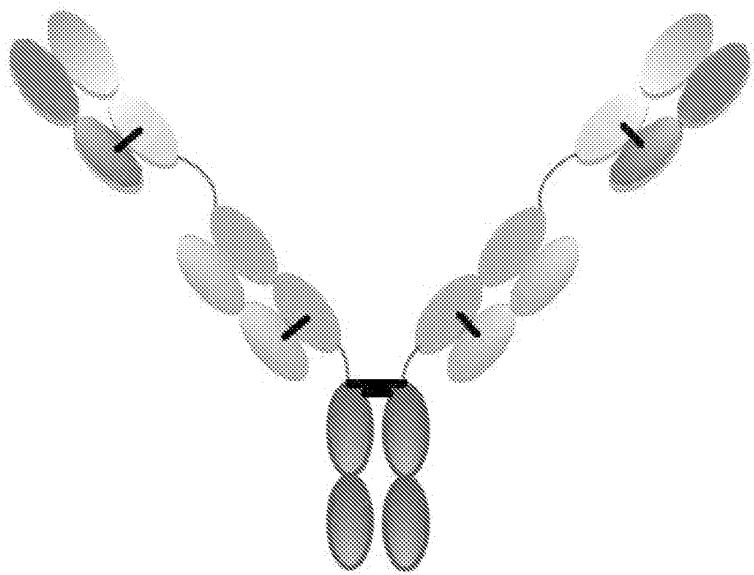
도면32



도면33



도면34

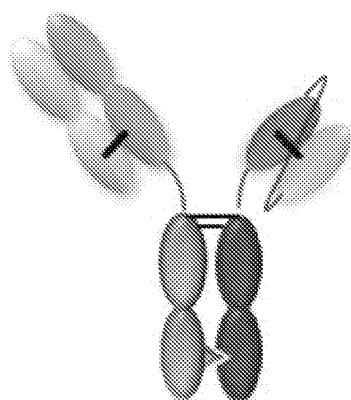


도면35

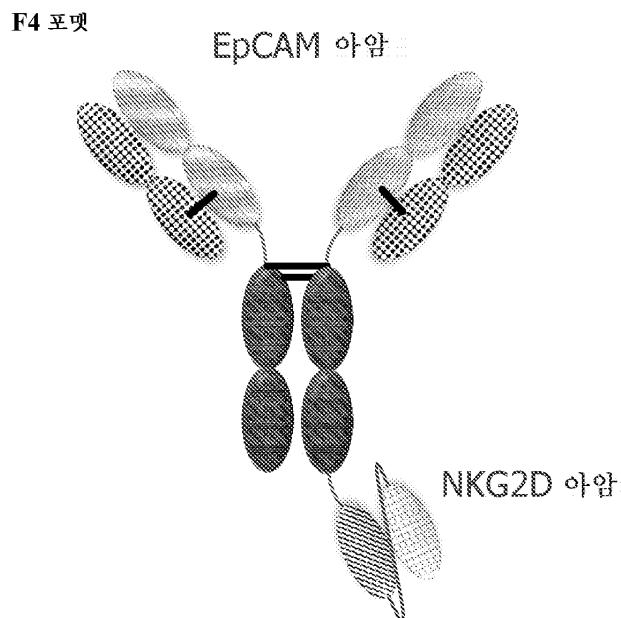
F3' 포맷

NK 세포
표적화 FAB

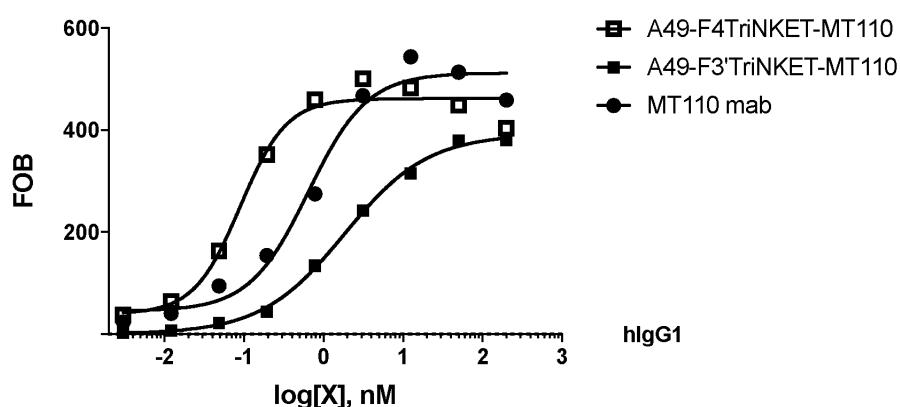
T细胞 종양 표적화
scFv



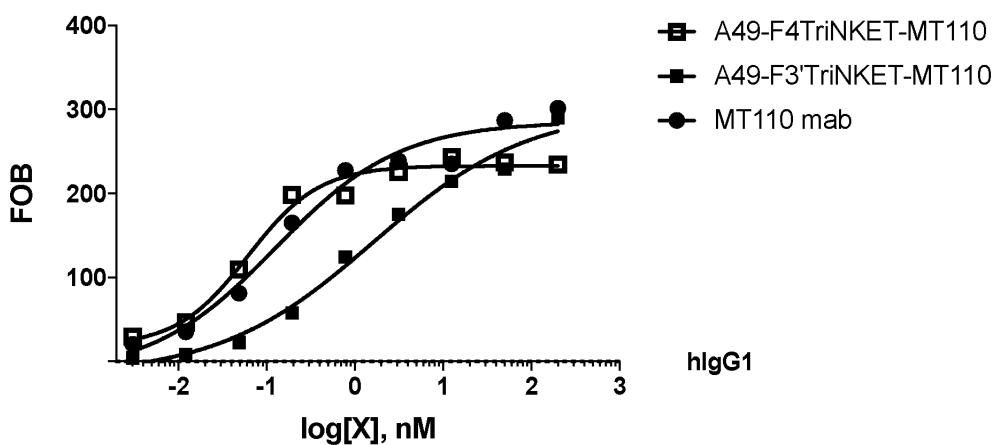
도면36



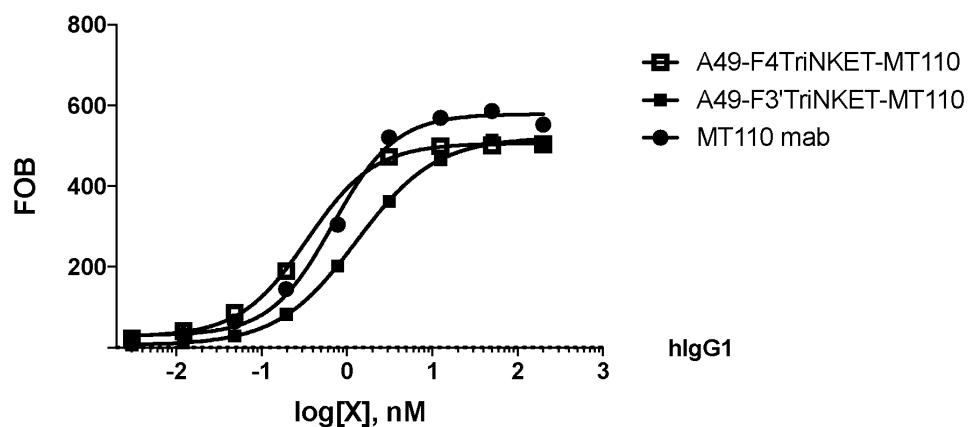
도면37



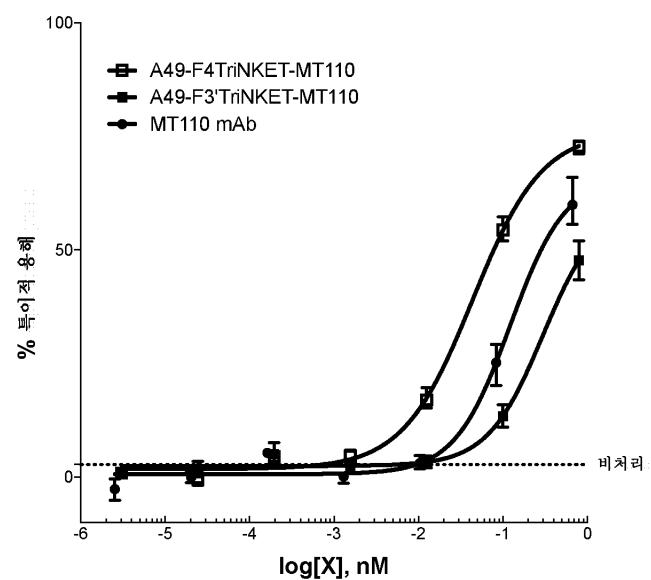
도면38



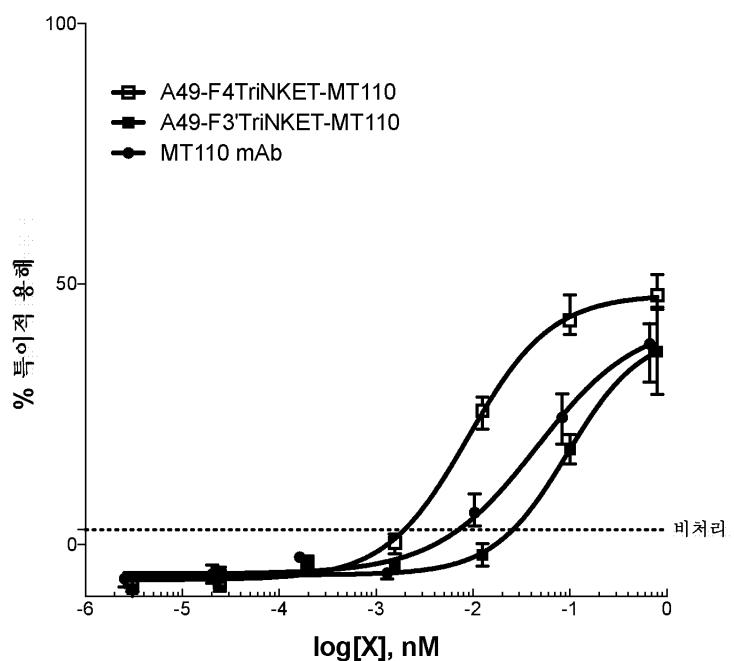
도면39



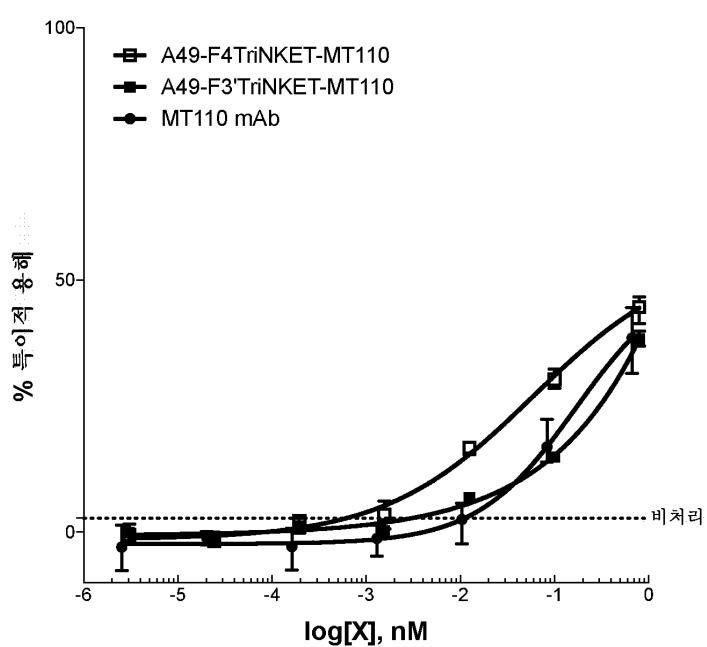
도면40a



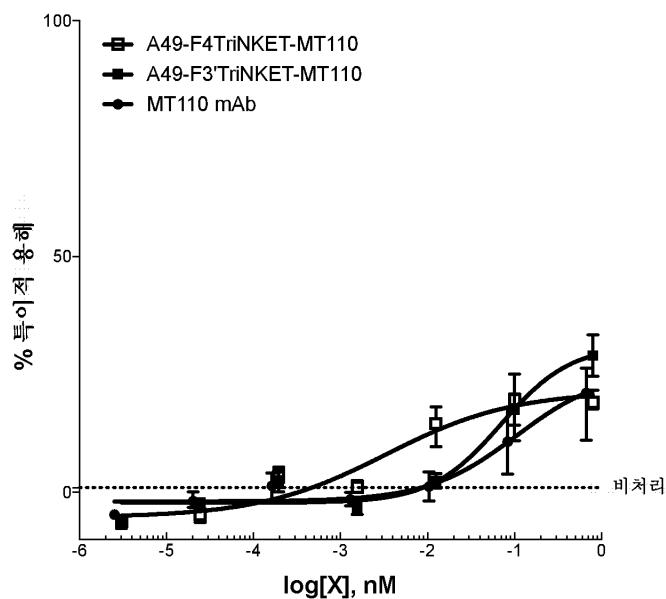
도면40b



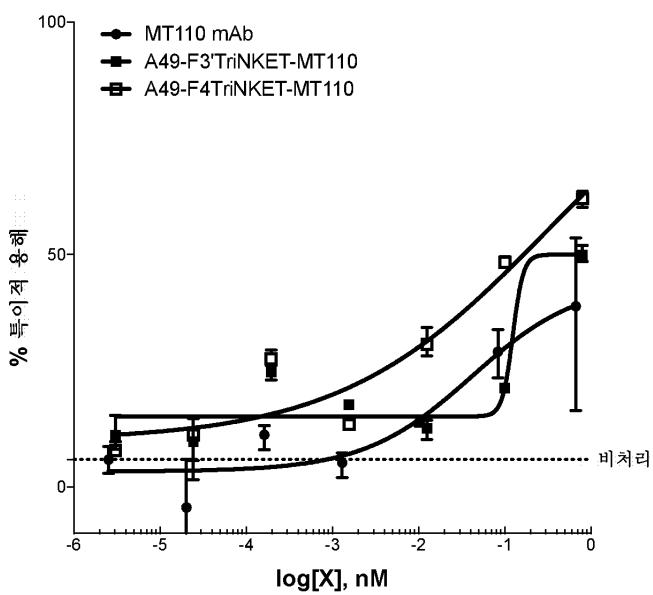
도면41a



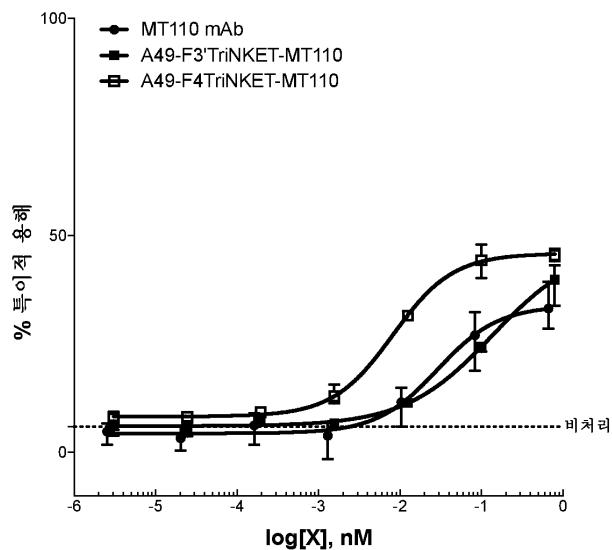
도면41b



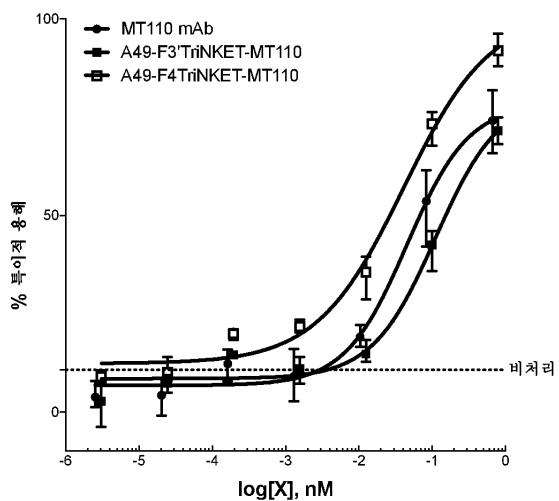
도면42a



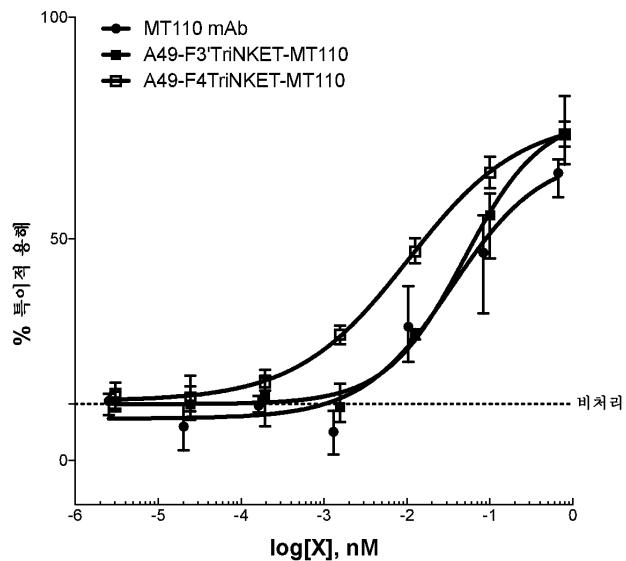
도면42b



도면43a



도면43b



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

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

<130> DFY-038W0

<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 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 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 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 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 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 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			

<210> 18

<211> 106

<212> 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 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 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 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

1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr 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> 24

<211> 106

<212> PRT

<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 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 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 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 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 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 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 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 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> 36
<211> 106
<212> 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 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 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 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 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 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 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 Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu 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 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 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 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
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
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
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		15
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
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe		80
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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
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
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
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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
12635	12640	12645
Tyr Thr	Leu Asp Arg Asn Ser	Leu Tyr Val Asn Gly
12650	12655	12660
Trp Ile	Pro Val Pro Thr Ser	Ser Thr Pro Gly Thr
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 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
14030	14035	14040
Pro Gly	Pro Asp Glu Pro Pro	Thr Thr Pro Lys Pro
14045	14050	14055
Phe Leu	Pro Pro Leu Ser Glu	Ala Thr Thr Ala Met
14060	14065	14070
Leu Lys	Thr Leu Thr Leu Asn	Phe Thr Ile Ser Asn
14075	14080	14085
Ser Pro	Asp Met Gly Lys Gly	Ser Ala Thr Phe Asn
14090	14095	14100
Gly Val	Leu Gln His Leu Leu	Arg Pro Leu Phe Gln
14105	14110	14115
Met Gly	Pro Phe Tyr Leu Gly	Cys Gln Leu Ile Ser
14120	14125	14130
Glu Lys	Asp Gly Ala Ala Thr	Gly Val Asp Thr Thr
14135	14140	14145
His Pro	Asp Pro Val Gly Pro	Gly Leu Asp Ile Gln
14150	14155	14160
Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr	His Gly Val Thr Gln
14165	14170	14175
Tyr Val	Leu Asp Arg Asp Ser	Leu Phe Ile Asn Gly
14180	14185	14190
Gln Asn	Leu Ser Ile Arg Gly	Glu Tyr Gln Ile Asn
14195	14200	14205
Val Asn	Trp Asn Leu Ser Asn	Pro Asp Pro Thr Ser
14210	14215	14220
Ile Thr	Leu Leu Arg Asp Ile	Gln Asp Lys Val Thr
14225	14230	14235
Lys Gly	Ser Gln Leu His Asp	Thr Phe Arg Phe Cys
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
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
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
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
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 Ala Ile Leu Ala Ala Leu Ala Ser Pro Gly Asn Ala		
465	470	475
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 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
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
Cys Ser Lys Cys Cys Glu Asp Leu Glu Glu Ala Gln Glu 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 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 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 Leu His Val Ser Pro Ala Tyr Glu Gly

85	90	95
----	----	----

Arg Val Glu Gln 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 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 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 Glu 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 Tyr Cys Tyr Asn Gly Ala Cys

435 440 445

Pro Thr Leu Ala Gln Gln Cys Gln Ala Phe Trp Gly Pro Gly Gln

450 455 460

Ala Ala Glu Glu Ser Cys Phe Ser Tyr Asp Ile Leu Pro Gly Cys Lys

465 470 475 480

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

545 550 555 560

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 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 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
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 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
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
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 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 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 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 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
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
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 Phe Phe Gly Lys Leu Leu Val Val Gly		
595	600	605
Gly Val Gly Val Leu Ser 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
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 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
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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
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
Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
565	570	575
Gly Ser Gly Gly Ser 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		
625	630	635
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 Ser			
100	105	110	

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Glu			
115	120	125	

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

1 5

<210> 208

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

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 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

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 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 Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser 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 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 115 120 125
 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
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 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
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
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
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 Ser Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser 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
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
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 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 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
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
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 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