(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0044237
(43) 공개일자 2021년04월22일

(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 10-2021-7006244
(22) 출원일자(국제) 2019년08월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년03월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/045723
(87) 국제공개번호 WO 2020/033702
국제공개일자 2020년02월13일
(30) 우선권주장
62/716,109 2018년08월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

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

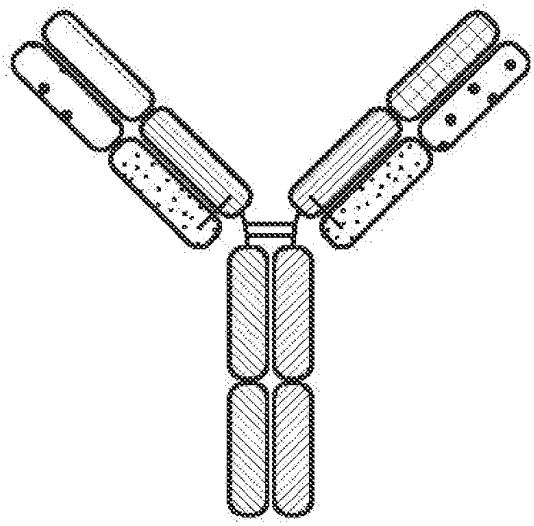
전체 청구항 수 : 총 131 항

(54) 발명의 명칭 **NKG2D, CD16 및 종양-연관 항원에 결합하는 단백질**

(57) 요 약

NKG2D 수용체, CD16 및 종양-연관 항원 (예를 들어, B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5)에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질, 뿐만 아니라 암의 치료에 유용한 제약 조성물 및 치료 방법이 기재된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 16/283 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/52 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/33 (2013.01)

(72) 발명자
두, 진얀
미국 02452 매사추세츠주 월섬 렉싱턴 스트리트 1105 유닛 4-5
그린버그, 아샤
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 폴른 로드 37
해니, 윌리엄
미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 링컨 로드 61
룬드, 브래들리, 엠.
미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7
프린츠, 비앙카
미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7

(30) 우선권주장
62/716,113 2018년08월08일 미국(US)
62/716,106 2018년08월08일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) NKG2D에 결합하는 Fab 단편을 포함하는 제1 항원-결합 부위;

(b) B7-H3에 결합하는 단일쇄 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 부위

를 포함하는 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, scFv가, 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 연결되며, 여기서 scFv는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 3

제2항에 있어서, scFv가 항체 Fc 도메인에 연결되는 것인 단백질.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, scFv의 중쇄 가변 도메인이 scFv의 경쇄 가변 도메인과 디술피드 가교를 형성하는 것인 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서, 디술피드 가교가 중쇄 가변 도메인으로부터의 C44와 경쇄 가변 도메인으로부터의 C100 사이에 형성되는 것인 단백질.

청구항 6

제5항에 있어서, scFv가 항체 Fc 도메인에 연결되며, 여기서 scFv의 경쇄 가변 도메인은 scFv의 중쇄 가변 도메인의 N-말단에 위치하고, 가요성 링커 $(GlyGlyGlyGlySer)_4$ $((G4S)_4)$ (서열식별번호: 126)를 통해 scFv의 중쇄 가변 도메인에 연결되고, Fab가 항체 Fc 도메인에 연결되는 것인 단백질.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, scFv의 중쇄 가변 도메인이 가요성 링커를 통해 scFv의 경쇄 가변 도메인에 연결되는 것인 단백질.

청구항 8

제7항에 있어서, 가요성 링커가 $(GlyGlyGlyGlySer)_4$ $((G4S)_4)$ (서열식별번호: 126)를 포함하는 것인 단백질.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, scFv의 중쇄 가변 도메인이 scFv의 경쇄 가변 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치하는 것인 단백질.

청구항 10

제9항에 있어서, scFv의 경쇄 가변 도메인이 scFv의 중쇄 가변 도메인의 N-말단에 위치하는 것인 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Fab 단편이 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위에 연결되는 것인 단백질.

청구항 12

제11항에 있어서, Fab 단편의 중쇄 부분이 중쇄 가변 도메인 및 CH1 도메인을 포함하고, 중쇄 가변 도메인이 CH1 도메인에 연결되는 것인 단백질.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, Fab가 항체 Fc 도메인에 연결되는 것인 단백질.

청구항 14

(a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;

(b) 종양-연관 항원 B7-H3에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및

(c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위

를 포함하는 단백질.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가

(1) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 352의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 상보성-결정 영역 1 (CDR1), 상보성-결정 영역 2 (CDR2) 및 상보성-결정 영역 3 (CDR3) 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(2) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 348의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(3) 각각 서열식별번호: 341, 64 및 342의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 66, 67 및 68의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(4) 각각 서열식별번호: 343, 72 및 344의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 74, 75 및 76의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(5) 각각 서열식별번호: 345, 80 및 346의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 82, 83 및 84의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(6) 각각 서열식별번호: 87, 88 및 89의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(7) 각각 서열식별번호: 349, 96 및 350의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 98, 99 및 100의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(8) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 355의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(9) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 358의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(10) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 361의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(11) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 364의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(12) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 367의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 또는

(13) 각각 서열식별번호: 87, 88 및 354의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인

을 포함하는 것인 단백질.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가

(1) 서열식별번호: 351에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(2) 서열식별번호: 85에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(3) 서열식별번호: 77에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 78에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(4) 서열식별번호: 69에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 70에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(5) 서열식별번호: 61에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 62에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(6) 서열식별번호: 93에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 94에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(7) 서열식별번호: 353에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(8) 서열식별번호: 356에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(9) 서열식별번호: 359에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(10) 서열식별번호: 362에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 또는

(11) 서열식별번호: 365에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인

을 포함하는 것인 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, B7-H3에 결합하는 제2 항원-결합 부위가 중쇄 CDR1 (CDRH1), 중쇄 CDR2 (CDRH2) 및 중쇄 CDR3 (CDRH3)을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 CDR1 (CDRL1), 경쇄 CDR2 (CDRL2) 및 경쇄 CDR3 (CDRL3)을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2

및 CDRL3의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 110, 111, 112, 114, 115 및 116; 118, 119, 120, 122, 123 및 124; 371, 372, 373, 374, 375 및 376; 또는 379, 380, 381, 382, 383 및 384에 제시된 것인 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, B7-H3에 결합하는 제2 항원-결합 부위가

(a) 서열식별번호: 109에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 113에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(b) 서열식별번호: 117에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 121에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(c) 서열식별번호: 369에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 370에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(d) 서열식별번호: 377에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 378에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(e) 서열식별번호: 386에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 387에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

(f) 서열식별번호: 388에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 389에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 또는

(g) 서열식별번호: 390에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 391에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인

을 포함하는 것인 단백질.

청구항 19

제1항 내지 제13항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 329, 330, 333, 334, 335 및 336으로부터 선택된 서열을 포함하는 단백질.

청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv를 포함하며, 여기서 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv는 서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 및 서열식별번호: 336으로부터 선택된 서열에 의해 나타내어진 것인 단백질.

청구항 21

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 서열을 포함하는 단백질.

청구항 22

서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 단백질.

청구항 23

서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 단백질.

청구항 24

서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 단백질.

청구항 25

서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 또는 서열식별번호: 336으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 단백질.

청구항 26

서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 또는 서열식별번호: 336으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 단백질.

청구항 27

서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 또는 서열식별번호: 336으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 단백질.

청구항 28

(a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;

(b) 종양-연관 항원 L1CAM에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및

(c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위

를 포함하는 단백질.

청구항 29

(a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;

(b) FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 및 SLC1A5로 이루어진 군으로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및

(c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위

를 포함하는 단백질.

청구항 30

제14항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위와 동일한 종양-연관 항원에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 추가로 포함하는 단백질.

청구항 31

제14항 및 제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 단일쇄 가변 단편 (scFv)이고, 종양-연관 항원에 결합하는 제2 및/또는 추가의 항원-결합 부위가 Fab 단편인 단백질.

청구항 32

제14항 및 제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 scFv이고, 종양-연관 항원에 결합하는 제2 및/또는 추가의 항원-결합 부위가 scFv인 단백질.

청구항 33

제14항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 Fab 단편이고, 종양-연관 항원에 결합하는 제2 항원-결합 부위가 scFv인 단백질.

청구항 34

제14항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 scFv이고, 종양-연관 항원에 결합하는 제2 항원-결합 부위가 Fab 단편인 단백질.

청구항 35

제14항 및 제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 인간에서의 NKG2D에 결합하는 것인 단백질.

청구항 36

제14항 및 제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 제1, 제2 및/또는 추가의 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 37

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 종양-연관 항원에 결합하는 scFv 및/또는 NKG2D에 결합하는 scFv가, Ala-Ser 또는 Gly-Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해, CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 도메인 또는 그의 부분에 연결되며, 여기서 scFv는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 중쇄 가변 도메인이 경쇄 가변 도메인과 디술피드 가교를 형성하는 것인 단백질.

청구항 39

제38항에 있어서, 디술피드 가교가 중쇄 가변 도메인으로부터의 C44와 경쇄 가변 도메인으로부터의 C100 사이에 형성되는 것인 단백질.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, scFv 내에서 중쇄 가변 도메인이 가요성 링커를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결되는 것인 단백질.

청구항 41

제40항에 있어서, scFv 내에서 가요성 링커가 $(GlyGlyGlyGlySer)_4$ ($(G4S)_4$) (서열식별번호: 126)를 포함하는 것인 단백질.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, scFv 내에서 중쇄 가변 도메인이 경쇄 가변 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 위치하는 것인 단백질.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, scFv 내에서 힌지가 아미노산 서열 Thr-Lys-Gly를 추가로 포함하는 것인 단백질.

청구항 44

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 41, 서열식별번호: 49, 서열식별번호: 57, 서열식별번호: 59, 서열식별번호: 61, 서열식별번호: 69, 서열식별번호: 77, 서열식별번호: 85, 서열식별번호: 351, 서열식별번호: 353, 서열식별번호: 356, 서열식별번호: 359, 서열식별번호: 362, 서열식별번호: 365 및 서열식별번호: 93으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 45

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 351에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 46

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 365에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 47

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 41에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 42에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 48

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 49에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 50에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 49

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 57에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 58에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 50

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 59에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 60에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 51

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 61에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 62에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 52

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 69에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 70에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 53

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 77에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 78에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 54

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 85에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 55

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 93에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 94에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 56

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 101에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 102에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 57

제14항 및 제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 서열식별번호: 103에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 104에 대해 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 58

제14항 및 제30항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 B7-H3에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 109 또는 386에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 113 또는 387에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 59

제14항 및 제30항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 B7-H3에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 117에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 121에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 60

제14항 및 제30항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 B7-H3에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 369 또는 388에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 370 또는 389에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 61

제14항 및 제30항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 B7-H3에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 377 또는 390에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 378 또는 391에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 62

제28항 및 제30항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 L1CAM에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 133에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 137에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 63

제28항 및 제30항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 L1CAM에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 141에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 145에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 64

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 FLT1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 150에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 154에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 65

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 FLT1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 158에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위

의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 162에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 66

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 KDR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 166에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 170에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 67

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 KDR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 174에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 178에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 68

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNC에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 182에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 186에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 69

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNC에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 190에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 194에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 70

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CSPG4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 198에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 202에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 71

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CSPG4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 206에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 210에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 72

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 BST1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 214에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 218에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 73

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 BST1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 222에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 226에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 74

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SELP에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 230에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 234에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 75

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SELP에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 238에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위

의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 242에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 76

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD200에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 246에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 250에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 77

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 INSR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 254에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 258에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 78

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 INSR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 262에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 266에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 79

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 ITGA6에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 270에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 274에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 80

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 MELTF에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 284에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 288에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 81

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 MELTF에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 292에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 296에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 82

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SLC1A5에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 300에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 304에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 83

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SLC1A5에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 308에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 서열식별번호: 312에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 84

제29항 내지 제57항 및 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 L1CAM에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 134의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 135의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 136의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 138의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 139의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 140의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 85

제29항 내지 제57항 및 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 L1CAM에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 142의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 143의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 144의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 146의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 147의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 148의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 86

제29항 내지 제57항 및 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 FLT1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 151의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 152의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 153의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 155의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 156의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 157의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 87

제29항 내지 제57항 및 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 FLT1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 159의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 160의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 161의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열,

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 163의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 164의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 165의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 88

제29항 내지 제57항 및 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 KDR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 167의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 168의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 169의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 171의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 172의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 173의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 89

제29항 내지 제57항 및 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 KDR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 175의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 176의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 177의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 179의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 180의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 181의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 90

제29항 내지 제57항 및 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNC에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 183의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 184의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 185의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 187의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 188의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 189의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 91

제29항 내지 제57항 및 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNC에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 191의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 192의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 193의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 195의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 196의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 197의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 92

제29항 내지 제57항 및 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CSPG4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 199의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 200의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 201의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 203의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 204의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 205의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 93

제29항 내지 제57항 및 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CSPG4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 207의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 208의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 209의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 211의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 212의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 213의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 94

제29항 내지 제57항 및 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 BST1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 215의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 216의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 217의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 219의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 220의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 221의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 95

제29항 내지 제57항 및 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 BST1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 223의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 224의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 225의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 227의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 228의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 229의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 96

제29항 내지 제57항 및 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SELP에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 231의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 232의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 233의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 235의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 236의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 237의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 97

제29항 내지 제57항 및 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SELP에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 239의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 240의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 241의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 243의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 244의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 245의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 98

제29항 내지 제57항 및 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD200에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 247의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 248의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 249의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 251의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 252의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 253의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 99

제29항 내지 제57항 및 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 INSR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 255의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 256의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 257의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 259의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 260의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 261의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 100

제29항 내지 제57항 및 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 INSR에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 263의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 264의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 265의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 267의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 268의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 269의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 101

제29항 내지 제57항 및 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 ITGA6에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 271의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 272의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 273의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 275의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 276의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 277의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 102

제29항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 ITGA6에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 278의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 279의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 280의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 281의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 282의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 283의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 103

제29항 내지 제57항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 MELTF에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 285의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 286의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 287의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 289의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 290의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 291의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 104

제29항 내지 제57항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 MELTF에 결합하고, 제2 항원-결

합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 293의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 294의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 295의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 297의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 298의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 299의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 105

제29항 내지 제57항 및 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SLC1A5에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 301의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 302의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 303의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 305의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 306의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 307의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 106

제29항 내지 제57항 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SLC1A5에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이

(a) 서열식별번호: 309의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

(b) 서열식별번호: 310의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

(c) 서열식별번호: 311의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이

(d) 서열식별번호: 313의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

(e) 서열식별번호: 314의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

(f) 서열식별번호: 315의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열

을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 107

제14항 및 제28항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분을 포함하며, 여기서 항체 Fc 도메인은 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 108

제107항에 있어서, 항체 Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 항체 Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 110

제109항에 있어서, 항체 Fc 도메인이 인간 IgG1의 Fc 도메인에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347, Y349, L351, Q352, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 상이한 것인 단백질.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 단백질 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제제.

청구항 112

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 발현하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 세포.

청구항 113

종양 세포 및 자연 킬러 세포를 유효량의 제1항 내지 제61항 및 제107항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 단백질에 노출시키는 것을 포함하며, 여기서 종양 세포는 B7-H3을 발현하는 것인, 종양 세포 사멸을 증진시키는 방법.

청구항 114

종양 세포 및 자연 킬러 세포를 유효량의 제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 단백질에 노출시키는 것을 포함하며, 여기서 종양 세포는 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 및 SLC1A5로부터 선택된 종양-연관 항원을 발현하는 것인, 종양 세포 사멸을 증진시키는 방법.

청구항 115

환자에게 유효량의 제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제111항에 따른 제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 B7-H3에 결합하고, 암이 방광암, 유방암, 자궁경부암, 교모세포종, 두경부암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 신암, 결장직장암, 위암, 신경모세포종, 편평 세포 암종 및 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 117

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 L1CAM에 결합하고, 암이 방광암, 신암, 유방암, 자궁경부암, 육종, 폐암, 두경부암, 교모세포종, 신경모세포종, 흑색종, 난소암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 위장 기질 종양 (GIST), 담관암종, 결장직장암, 췌장암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 118

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 FLT1에 결합하고, 치료될 암이 신암, 위암, 신경교종, 결장직장암, 담도암, 전립선암, 육종 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 119

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 KDR에 결합하고, 치료될 암이 신암, 위암, 신경교종, 결장직장암, 담도암, 폐암, 흑색종, 간암, 육종, 유방암, 중피종 및 갑상선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

방법.

청구항 120

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 TNC에 결합하고, 치료될 암이 자궁경부암, 유방암, 췌장암, 폐암, 비-호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 식도암, 신경교종 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 121

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 TNN에 결합하고, 치료될 암이 자궁경부암, 유방암, 췌장암, 폐암, 비-호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 식도암, 신경교종 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 122

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 CSPG4에 결합하고, 치료될 암이 흑색종, 신암, 육종, 신경교종, 두경부암, 유방암, 방광암, 폐암 및 자궁경부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 123

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 BST1에 결합하고, 치료될 암이 급성 골수성 백혈병, 중피종, 방광암 및 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 124

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 SELP에 결합하고, 치료될 암이 골수증식성 신생물, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 방광암, 갑상선암, 신암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 125

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 CD200에 결합하고, 치료될 암이 유방암, 결장직장암, B 세포 악성종양, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 림프종 및 중피종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 126

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 INSR에 결합하고, 치료될 암이 전립선암, 위암, 결장직장암, 교모세포종, 유방암, 자궁내막암, 간암 및 신암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 127

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 ITGA6에 결합하고, 치료될 암이 유방암, 백혈병, 전립선암, 결장직장암, 신암, 두경부암, 난소암, 위암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 128

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 MELTF에 결합하고, 치료될 암이 유방암, 폐암, 흑색종, 방광암, 신암, 육종, 두경부암, 중피종, 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 129

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 PECAM1에 결합하고, 치료될 암이 고형 종양인 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 고형 종양이 상당한 신생혈관계를 갖는 것인 방법.

청구항 131

제115항에 있어서, 단백질의 제2 항원 결합 부위가 SLC1A5에 결합하고, 치료될 암이 폐암, 결장직장암, 유방암,

전립선암, 신암, 두경부암, 신경모세포종, 위암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2018년 8월 8일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/716,106; 2018년 8월 8일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/716,109; 2018년 8월 8일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/716,113의 이익 및 우선권을 주장하며; 이들 각각의 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2019년 8월 7일에 작성된 상기 ASCII 카피는 DFY-059WO_ST25.txt로 명명되고, 367,901 바이트 크기이다.

[0005] 본 발명의 분야

[0006] 본 발명은 NKG2D, CD16 및 종양-연관 항원 (예를 들어, B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5)에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 암의 치료를 위해 문헌에 보고된 실질적인 연구 노력 및 과학적 진보에도 불구하고 상기 질환은 계속해서 상당한 건강 문제이다. 가장 빈번하게 진단되는 암 중 일부는 전립선암, 유방암, 폐암 및 결장직장암을 포함한다. 전립선암은 남성에서 가장 흔한 형태의 암이다. 유방암은 여성에서 주요 사망 원인으로 남아있다. 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종을 포함한, 혈액암 및 골수암이 또한 빈번하게 진단되는 암 유형이다. 이들 암에 대한 현행 치료 옵션은 모든 환자에 대해 효과적이지 않고/거나 실질적인 부작용을 가질 수 있다. 다른 유형의 암 또한 기존 치료 옵션을 사용하여 치료하는 것이 도전과제로 남아있다.

[0008] 암 면역요법은 고도로 특이적이고 환자 자신의 면역계를 사용하여 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 기재되었다. 예를 들어, WO 2016/134371 및 WO 2015/095412를 참조한다.

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

[0010] NK 세포는 그의 표면 상의 다양한 활성화 및 억제 수용체를 통해 신호에 반응한다. 예를 들어, NK 세포가 건강한 자기-세포와 직면할 때, 그의 활성은 킬러-세포 이뮤노글로불린-유사 수용체 (KIR)의 활성화를 통해 억제된다. 대안적으로, NK 세포가 외래 세포 또는 암 세포와 직면할 때, 이들은 그의 활성화 수용체 (예를 들어, NKG2D, NCR, DNAM1)를 통해 활성화된다. NK 세포는 또한 그의 표면 상의 CD16 수용체를 통해 일부 이뮤노글로불린의 불변 영역에 의해 활성화된다. 활성화에 대한 NK 세포의 전체 감수성은 자극 및 억제 신호의 합에 좌우된다.

[0011] CD276으로도 공지된 B7-H3은 항원-제시 세포 (APC) 상에서 발현되는 주요 당단백질이다. 이는 면역 체크포인트, 예컨대 PD-1 및 CTLA4와 함께 T-세포 활성의 공동-억제 분자로서 작용한다. B7-H3은 주로 종양 및 종양-연관 세포, 예를 들어 폐암, 유방암, 뇌암, 신장암 및 전립선암에서 발현된다. B7-H3은 암 이동, 침습 및 혈관신생에 기여하는 상이한 단백질들과 광범위하게 연관된 것으로 보인다 (문헌 [Castellanos et al., Am J Clin Exp Immunol. 2017; 6(4): 66-75] 참조).

[0012] L1 세포 부착 분자 (L1CAM)는 이뮤노글로불린 (Ig) 슈퍼패밀리의 200-220 kDa 막횡단 당단백질이고, 6개의 Ig-

유사 도메인 및 5개의 피브로넥틴 유형 III 반복부에 이어서 막횡단 영역 및 고도로 보존된 세포질 꼬리로 구성된다. 이는 밀접하게 관련된 신경 세포 부착 분자 (CAM)의 L1-패밀리의 원형 구성원이고, 신경 세포 부착 및 이동에서 본질적인 역할을 한다. 추가로, L1CAM은 불량한 예후, 종양 진행 및 림프절로의 전이를 포함한, 인간 암의 진행과 연관된 것으로 밝혀졌다. L1CAM은 많은 암, 예를 들어 방광암, 신암, 유방암, 자궁경부암, 육종, 폐암, 두경부암, 교모세포종, 신경모세포종, 흑색종, 난소암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 위장 기질 종양 (GIST), 담관암종, 결장직장암, 췌장암 및 전립선암에서 발현된다 (문헌 [Altevogt et al., Int. J. Cancer. 2016; 138: 1565-1576] 참조).

[0013] FLT1로도 명명되는 혈관 내피 성장 인자 수용체 1 (VEGFR1)은 VEGF-A, VEGF-B 및 태반 성장 인자 (PGF)에 결합하는 수용체 티로신 키나제이다. 이는 혈관 내피 세포, 태반 영양막 세포 및 말초 혈액 단핵구에서 발현되고, 혈관신생 및 혈관생성에서 중요한 역할을 한다. FLT1의 전장 막횡단 수용체 이소형 및 단축된 가용성 이소형이 발견되었다. 가용성 이소형은 전자간증의 발병과 연관된다.

[0014] 키나제 삽입 도메인 수용체 (KDR)는 VEGF-A, VEGF-C 및 VEGF-D에 결합하는 수용체 티로신 키나제이다. 이는 혈관 내피 세포에서 발현되고, VEGF-유도된 내피 증식, 생존, 이동, 세관 형태발생 및 발아에서 중요한 역할을 한다. KDR의 돌연변이는 영아 모세혈관종에 연루된다.

[0015] 테나신 C (TNC)는 디술피드-연결된 서브유닛을 갖는 동종육량체 구조를 갖는 세포외 매트릭스 단백질이다. TNC는 매트릭스 성분, 가용성 인자 및 병원체, 및 세포 표면 수용체를 포함한 많은 세포외 결합 파트너를 갖는다. TNC 단백질 합성은 엄격하게 조절되며, 배아 조직에서는 단백질 분포가 광범위하지만 성인 조직에서는 분포가 제한된다. TNC는 또한 만성 염증 및 암 동안 발현된다.

[0016] 테나신 N (TNN)은 동종육량체 세포외 매트릭스 단백질이다. TNN은 정상 성인 유방 조직 또는 뇌에서 검출되지 않지만, 유방 종양 및 뇌 종양, 예컨대 교모세포종, 성상세포종 및 핍지교종에서 발현된다. 뇌 종양에서, 이는 혈관의 내피 세포 층 주위에서 검출된다.

[0017] 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 4 (CSPG4)는 인간 악성 흑색종 세포에 의해 발현되는 내재성 막 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸이다. 이는 그의 세포외 N-말단을 통해 성장 인자 및 세포외 매트릭스 프로테아제에 결합한다. CSPG4는 내피 기저막 상에 확산되는 흑색종 세포의 초기 사건 동안 세포-기층 상호작용을 안정화시키는데 소정 역할을 한다.

[0018] 골수 기질 세포 항원 1 (BST1)은 제2 메신저 시클릭 ADP-리보스 및 니코티네이트-아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트의 합성을 위한 글리코실포스파티딜이노시톨-앵커링된 효소이다. BST1 발현은 류마티스 관절염을 갖는 환자로부터 유래된 골수 기질 세포주에서 증진된다. 류마티스 관절염에서의 폴리클로날 B-세포 이상은 기질 세포 집단에서의 BST1 과다발현에 적어도 부분적으로 기인할 수 있다. BST1은 또한 전구-B-세포 성장을 용이하게 한다.

[0019] 셀렉틴 P (SELP)는 호중구 및 단핵구 상의 루이스 혈액형 탄수화물 항원의 시알릴화 형태에 결합하는 칼슘-의존성 수용체이다. 이는 내피 세포의 혈소판 및 바이벨-펠라드 소체의 알파-과립에 저장되지만, 활성화된 내피 세포 또는 혈소판과 백혈구의 상호작용을 매개하기 위한 혈소판 활성화 및 탈과립화 동안 형질 막으로 재분포된다.

[0020] CD200은 2종의 세포외 이뮤노글로불린 도메인인 막횡단 및 세포질 도메인을 함유하는 제I형 막 당단백질이다. 이는 B 세포, T 세포의 하위세트, 흉선세포, 내피 세포 및 뉴런을 포함한 다양한 세포 유형에서 발현된다. CD200은 항종양 활성의 면역억제 및 조절에서 중요한 역할을 한다.

[0021] 인슐린 수용체 (INSR)는 수용체 티로신 키나제이다. 이는 전전구단백질로서 번역되고, 단백질분해적으로 프로세싱되어 이종사량체 수용체를 형성하는 알파 및 베타 서브유닛을 생성한다. INSR은 주로 간, 지방 조직 및 골격근에서 발현된다. INSR에 대한 인슐린 또는 다른 리간드의 결합은 인슐린 신호전달 경로를 활성화시키며, 이는 글루코스 흡수 및 방출, 뿐만 아니라 탄수화물, 지질 및 단백질의 합성 및 저장을 조절한다.

[0022] 인테그린 서브유닛 알파 6 (ITGA6)은 인테그린 알파 쇄 패밀리의 구성원이다. 인테그린은 세포 표면 부착 및 신호전달에서 기능하는 알파 쇄 및 베타 쇄로 구성된 이종이량체 내재성 막 단백질이다. 이는 전전구단백질로서 번역되고, 단백질분해적으로 프로세싱되어 알파 6 서브유닛을 포함하는 경쇄 및 중쇄를 생성한다. 이러한 서브유닛은 베타 1 또는 베타 4 서브유닛과 회합하여, 라미닌 패밀리의 구성원을 포함한 세포외 매트릭스 단백질과 상호작용하는 인테그린을 형성할 수 있다. 알파 6 베타 4 인테그린은 종양발생을 촉진할 수 있는 반면에,

알파 6 베타 1 인테그린은 erbB2/HER2 신호전달을 음성으로 조절할 수 있다.

[0023] 멜라노트랜스페린 (MELTF)은 트랜스페린 슈퍼패밀리의 세포-표면 당단백질이다. 이는 흑색종 세포 및 특정 태아 조직에서 발현된다. MELTF는 철에 결합하지만, 그의 철 결합 활성의 중요성은 여전히 불명확하다.

[0024] 혈소판 및 내피 세포 부착 분자 1 (PECAM1)은 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리의 세포-표면 단백질이다. 이는 혈소판, 단핵구, 호중구 및 일부 유형의 T-세포의 표면 상에서 발견되고, 내피 세포 세포간 접합부의 대부분을 구성한다. PECAM1은 백혈구 이동, 혈관신생 및 인테그린 활성화에 수반될 가능성이 있다.

[0025] 용질 담체 패밀리 1 구성원 5 (SLC1A5)는 광범위한 기질 특이성을 갖는 나트륨-의존성 아미노산 수송체이며, 쯔비터이온성 아미노산을 선호한다. 이는 기질로서 글루타민, 아스파라긴, 및 분지쇄 및 방향족 아미노산을 포함한 모든 중성 아미노산을 수용하고, 메틸화, 음이온성 및 양이온성 아미노산을 제외한다. 이는 많은 조직, 예컨대 지방, 전립선, 폐, 신장, 결장 및 태반에서 발현된다. SLC1A5는 또한 RD114/유형 D 레트로바이러스에 대한 수용체로서 작용할 수 있다.

발명의 내용

[0026] 본 발명은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 이러한 단백질은 1종 초과의 종류의 NK 활성화 수용체에 결속할 수 있고, 천연 리간드의 NKG2D에 대한 결합을 차단할 수 있다. 특정 실시양태에서, 단백질은 인간에서 NK 세포를 효능화시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 단백질은 인간에서 및 다른 종, 예컨대 설치류 및 시노몰구스 원숭이에서 NK 세포를 효능화시킬 수 있다. 본 발명의 다양한 측면 및 실시양태는 하기에 추가로 상세하게 기재된다.

[0027] 특정 실시양태에서, 본 발명은, 예를 들어 암 세포 상의 B7-H3에 결합하고, 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하여 자연 킬러 세포를 활성화시키는 단백질 (예를 들어, 다중-특이적 결합 단백질)을 제공한다. 결합 단백질 (예를 들어, 다중-특이적 결합 단백질)은 본원에 기재된 제약 조성물 및 치료 방법에 유용하다. 예를 들어 B7-H3, 및 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는 단백질의 결합은 암 세포의 파괴에 대한 자연 킬러 세포의 활성을 증진시킨다. 예를 들어, 암 세포 상의 B7-H3에 결합하는 항원-결합 부위를 포함하는 단백질 (예를 들어, 다중-특이적 결합 단백질)의 결합은 암 세포를 자연 킬러 세포에 근접하게 가져가며, 이는 자연 킬러 세포에 의한 암 세포의 직접적 및 간접적 파괴를 용이하게 한다. 예시적인 다중-특이적 결합 단백질에 대한 추가의 기재가 하기에 제공된다.

[0028] 본 개시내용의 다중-특이적 결합 단백질의 제1 성분은, 예를 들어 B7-H3-발현 세포에 결합한다.

[0029] 본 개시내용의 다중-특이적 결합 단백질의 제2 성분은 NK 세포, γδ T 세포 및 $CD8^+$ αβ T 세포를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 NKG2D 수용체-발현 세포에 결합한다. NKG2D 결합시, 다중-특이적 결합 단백질은 천연 리간드, 예컨대 ULBP6 및 MICA가 NKG2D에 결합하고 NKG2D 수용체를 활성화시키는 것을 차단할 수 있다.

[0030] 본 개시내용의 다중-특이적 결합 단백질의 제3 성분은 백혈구의 표면 상의 Fc 수용체인 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 자연 킬러 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 비만 세포 및 여포성 수지상 세포에 결합한다.

[0031] 본 개시내용의 일부 단백질은 10 nM의 K_D 또는 더 약한 친화도로 NKG2D에 결합한다.

[0032] 따라서, 본 발명의 한 측면은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위; 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인, 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질을 제공한다.

[0033] 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 1개 이상은 단일 도메인 항체, 예컨대 낙타류 항체와 같은 V_HH 항체 또는 연골 어류에서 발견되는 것과 같은 V_{NAR} 항체일 수 있다.

[0034] 한 측면에서, 본 발명은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위, 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 제2 항원-결합 부위, CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인, 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위, 및 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6,

MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다.

[0035] 본 발명은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 단일쇄 가변 단편 (scFv)이고, 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 제2 및/또는 추가의 항원-결합 부위가 Fab 단편인 단백질을 제공한다. 본 개시내용은 또한 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 scFv이고, 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 제2 및/또는 추가의 항원-결합 부위가 scFv인 단백질을 제공한다.

[0036] 본 발명은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 Fab 단편이고, 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 제2 항원-결합 부위가 scFv인 단백질을 제공한다.

[0037] 본 발명은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위가 scFv이고, 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 제2 항원-결합 부위가 Fab 단편인 단백질을 제공한다.

[0038] 한 측면에서, 본 발명의 단백질은 힌지 서열을 통해 항체 불변 도메인에 연결된 단일쇄 가변 단편 (scFv)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser 또는 Gly-Ala-Ser을 포함한다. 일부 실시양태에서, 힌지는 아미노산 Thr-Lys-Gly를 추가로 포함한다. scFv는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, scFv는 NKG2D 또는 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합한다. 힌지 서열은 표적 항원에 대한 결합의 가요성을 제공한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단백질은 (a) NKG2D에 결합하는 Fab 단편을 포함하는 제1 항원-결합 부위; (b) B7-H3에 결합하는 단일쇄 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 포함한다.

[0040] scFv의 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인과 디술피드 가교를 형성한다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인의 C44 잔기와 경쇄 가변 도메인의 C100 잔기 사이에 디술피드 가교가 형성될 수 있으며, 여기서 아미노산 위치는 카바트 넘버링에 따라 넘버링된다. 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 가요성 링커, 예컨대 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS ("$(G4S)_4$") (서열식별번호(SEQ ID NO): 126)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 링커를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결된다. scFv의 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 N 말단에 위치한다. scFv의 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 C 말단에 위치한다.

[0041] 한 측면에서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위, 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 제2 항원-결합 부위, CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인, 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위, 및 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 포함하는 상기 기재된 다중-특이적 결합 단백질 내에서; NKG2D-결합 부위는 서열식별번호: 1, 서열식별번호: 41, 서열식별번호: 49, 서열식별번호: 57, 서열식별번호: 59, 서열식별번호: 61, 서열식별번호: 69, 서열식별번호: 77, 서열식별번호: 85 및 서열식별번호: 93으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 서열식별번호: 1에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖고/거나 서열식별번호: 1의 CDR1 (서열식별번호: 105), CDR2 (서열식별번호: 106) 및 CDR3 (서열식별번호: 107) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함함으로써, 서열식별번호: 1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 서열식별번호: 1과 관련된 중쇄 가변 도메인은 다양한 경쇄 가변 도메인과 커플링되어 NKG2D 결합 부위를 형성할 수 있다. 예를 들어, 서열식별번호: 1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 및 40과 관련된 서열 중 어느 하나로부터 선택된 경쇄 가변 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 1에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산

서열을 갖는 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36 및 40으로부터 선택된 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0043] 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 41과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 42와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 41에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 41의 CDR1 (서열식별번호: 43), CDR2 (서열식별번호: 44) 및 CDR3 (서열식별번호: 45) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 42에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 42의 CDR1 (서열식별번호: 46), CDR2 (서열식별번호: 47) 및 CDR3 (서열식별번호: 48) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0044] 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 49와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 50과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 49에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 49의 CDR1 (서열식별번호: 51), CDR2 (서열식별번호: 52) 및 CDR3 (서열식별번호: 53) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 50에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 50의 CDR1 (서열식별번호: 54), CDR2 (서열식별번호: 55) 및 CDR3 (서열식별번호: 56) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0045] 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 각각 서열식별번호: 57에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열 및 서열식별번호: 58에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가짐으로써, 서열식별번호: 57과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 58과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0046] 또 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 59와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 60과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있으며, 예를 들어 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 59에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 59의 CDR1 (서열식별번호: 127), CDR2 (서열식별번호: 128) 및 CDR3 (서열식별번호: 129) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 60에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 60의 CDR1 (서열식별번호: 130), CDR2 (서열식별번호: 131) 및 CDR3 (서열식별번호: 132) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0047] 일부 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 61과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 62와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 61에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 61의 CDR1 (서열식별번호: 63 또는 341), CDR2 (서열식별번호: 64) 및 CDR3 (서열식별번호: 65 또는 342) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 62에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 62의 CDR1 (서열식별번호: 66), CDR2 (서열식별번호: 67) 및 CDR3 (서열식별번호: 68) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 69와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 70과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 69에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 69의 CDR1 (서열식별번호: 71 또는 343), CDR2 (서열식별번호: 72) 및 CDR3 (서열식별번호: 73 또는 344) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 70에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 70의 CDR1 (서열식별번호: 74), CDR2 (서열식별번호: 75) 및 CDR3 (서열식별번호: 76) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0048] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 77과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 78과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 77에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 77의 CDR1 (서열식별번호: 79 또는 345), CDR2 (서열식별번호: 80) 및 CDR3 (서열식별번호: 81 또는 346) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 78에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 78의 CDR1 (서열식별번호: 82), CDR2 (서열식별번호: 83) 및 CDR3 (서열식별번호: 84) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0049] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 85와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 85에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 85의 CDR1 (서열식별번호: 87 또는 347), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 89 또는 348) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 86의 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0050] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 351과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 351에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 351의 CDR1 (서열식별번호: 87 또는 347), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 352 또는 354) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 86의 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0051] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 353과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 353에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 353의 CDR1 (서열식별번호: 87 또는 347), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 355 또는 385) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 86의 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 356과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 356에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 356의 CDR1 (서열식별번호: 87 또는 347), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 357 또는 358) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 86의 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0053] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 359와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 359에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 359의 CDR1 (서열식별번호: 87 또는 347), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 360 또는 361) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 86의 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0054] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 362와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 362에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 362의 CDR1 (서열식별번호: 87 또는 347), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 363 또는 364) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 86의 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0055] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 365와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 365에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 365의 CDR1 (서열식별번호: 87 또는 347), CDR2 (서열식별번호: 88) 및 CDR3 (서열식별번호: 366 또는 367) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 86에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 86의 CDR1 (서열식별번호: 90), CDR2 (서열식별번호: 91) 및 CDR3 (서열식별번호: 92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 서열식별번호: 93과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 94와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 93에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 93의 CDR1 (서열식별번호: 95 또는 349), CDR2 (서열식별번호: 96) 및 CDR3 (서열식별번호: 97 또는 350) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 94에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 94의 CDR1 (서열식별번호: 98), CDR2 (서열식별번호: 99) 및 CDR3 (서열식별번호: 100) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0057] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 각각 서열식별번호: 101에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열 및 서열식별번호: 102에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가짐으로써, 서열식별번호: 101과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 102와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 각각 서열식별번호: 103에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열 및 서열식별번호: 104에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 가짐으로써, 서열식별번호: 103과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 104와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, B7-H3에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 109 또는 386과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 113 또는 387과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 109 또는 386에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 109 또는 386의 CDR1 (서열식별번호: 110), CDR2 (서열식별번호: 111) 및 CDR3 (서열식별번호: 112) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 113 또는 387에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 113 또는 387의 CDR1 (서열식별번호: 114), CDR2 (서열식별번호: 115) 및 CDR3 (서열식별번호: 116) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0059] 대안적으로, B7-H3에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 117과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 121과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 117에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 117의 CDR1 (서열식별번호: 118), CDR2 (서열식별번호: 119) 및 CDR3 (서열식별번호: 120) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 121에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 121의 CDR1 (서열식별번호: 122), CDR2

(서열식별번호: 123) 및 CDR3 (서열식별번호: 124) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0060] 대안적으로, B7-H3에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 369 또는 388과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 370 또는 389와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 369 또는 388에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 369 또는 388의 CDR1 (서열식별번호: 371), CDR2 (서열식별번호: 372) 및 CDR3 (서열식별번호: 373) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 370 또는 389에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 370 또는 389의 CDR1 (서열식별번호: 374), CDR2 (서열식별번호: 375) 및 CDR3 (서열식별번호: 376) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0061] 대안적으로, B7-H3에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 377 또는 390과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 378 또는 391과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 377 또는 390에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 377 또는 390의 CDR1 (서열식별번호: 379), CDR2 (서열식별번호: 380) 및 CDR3 (서열식별번호: 381) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 378 또는 391에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 378 또는 391의 CDR1 (서열식별번호: 382), CDR2 (서열식별번호: 383) 및 CDR3 (서열식별번호: 384) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0062] 특정 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 Fab를 포함하는 제1 항원-결합 부위를 포함하는 본 발명의 단백질은

[0063] (1) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 352의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0064] (2) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 348의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0065] (3) 각각 서열식별번호: 341, 64 및 342의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 상보성-결정 영역 1 (CDR1), 상보성-결정 영역 2 (CDR2) 및 상보성-결정 영역 3 (CDR3) 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 66, 67 및 68의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0066] (4) 각각 서열식별번호: 343, 72 및 344의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 74, 75 및 76의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0067] (5) 각각 서열식별번호: 345, 80 및 346의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 82, 83 및 84의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0068] (6) 각각 서열식별번호: 87, 88 및 89의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0069] (7) 각각 서열식별번호: 349, 96 및 350의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 98, 99 및 100의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0070] (8) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 355의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0071] (9) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 358의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및

CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0072] (10) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 361의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

[0073] (11) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 364의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 또는

[0074] (12) 각각 서열식별번호: 347, 88 및 367의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 각각 서열식별번호: 90, 91 및 92의 아미노산 서열에 의해 나타내어진 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인

[0075] 을 포함하고;

[0076] B7-H3에 결합하는 단일쇄 가변 단편 (scFv)을 포함하는 제2 항원-결합 부위는 중쇄 CDR1 (CDRH1), 중쇄 CDR2 (CDRH2) 및 중쇄 CDR3 (CDRH3)을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 CDR1 (CDRL1), 경쇄 CDR2 (CDRL2) 및 경쇄 CDR3 (CDRL3)을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3의 아미노산 서열은 각각 서열식별번호: 110, 111, 112, 114, 115 및 116; 118, 119, 120, 122, 123 및 124; 371, 372, 373, 374, 375 및 376; 또는 379, 380, 381, 382, 383 및 384에 제시된다.

[0077] 본 개시내용의 특정 단백질은 서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 서열을 포함한다.

[0078] 본 개시내용의 특정 단백질은 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv를 포함하며, 여기서 항체 Fc 도메인에 연결된 scFv는 서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 및 서열식별번호: 336으로부터 선택된 서열에 의해 나타내어진다.

[0079] 본 개시내용의 특정 단백질은 서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0080] 본 개시내용의 특정 단백질은 서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0081] 본 개시내용의 특정 단백질은 서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 서열을 포함한다.

[0082] 본 개시내용의 특정 단백질은 서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 및 서열식별번호: 336으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함한다.

[0083] 본 개시내용의 특정 단백질은 서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 및 서열식별번호: 336으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0084] 본 개시내용의 특정 단백질은 서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 및 서열식별번호: 336으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 동일한 서열을 포함한다.

[0085] 본 개시내용의 특정 단백질은 Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결된 B7-H3-결합 scFv (서열식별번호: 329, 서열식별번호: 333 또는 서열식별번호: 335) (scFv-Fc는 서열식별번호: 330, 서열식별번호: 334 및 서열식별번호: 336에 의해 나타내어짐); 및 서열식별번호: 351을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 CH1 도메인을 포함하는 중쇄 부분 및 경쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 경쇄 부분을 포함하는 NKG2D-결합 Fab 단편을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인에 연결되고, CH1 도메인은 Fc 도메인에 연결된다 (중쇄 부분은 V_H-CH1-Fc에 의해 나타내어지고, 아미노산 서열은 서열식별번호: 331에 제시됨).

[0086] 일부 실시양태에서, L1CAM에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 133과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 137과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 133에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 133의 CDR1 (서열식별번호: 134), CDR2 (서열식별번호: 135) 및 CDR3 (서열식별번호: 136) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합

부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 137에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 137의 CDR1 (서열식별번호: 138), CDR2 (서열식별번호: 139) 및 CDR3 (서열식별번호: 140) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0087] 대안적으로, L1CAM에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 141과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 145와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 141에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 141의 CDR1 (서열식별번호: 142), CDR2 (서열식별번호: 143) 및 CDR3 (서열식별번호: 144) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 145에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 145의 CDR1 (서열식별번호: 146), CDR2 (서열식별번호: 147) 및 CDR3 (서열식별번호: 148) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0088] 일부 실시양태에서, FLT1에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 150과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 154와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 150에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 150의 CDR1 (서열식별번호: 151), CDR2 (서열식별번호: 152) 및 CDR3 (서열식별번호: 153) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 154에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 154의 CDR1 (서열식별번호: 155), CDR2 (서열식별번호: 156) 및 CDR3 (서열식별번호: 157) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0089] 대안적으로, FLT1에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 158과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 162와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 158에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 158의 CDR1 (서열식별번호: 159), CDR2 (서열식별번호: 160) 및 CDR3 (서열식별번호: 161) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 162에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 162의 CDR1 (서열식별번호: 163), CDR2 (서열식별번호: 164) 및 CDR3 (서열식별번호: 165) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0090] 대안적으로, KDR에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 166과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 170과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 166에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 166의 CDR1 (서열식별번호: 167), CDR2 (서열식별번호: 168) 및 CDR3 (서열식별번호: 169) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 170에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 170의 CDR1 (서열식별번호: 171), CDR2 (서열식별번호: 172) 및 CDR3 (서열식별번호: 173) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0091] 대안적으로, KDR에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 174와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 178과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 174에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 174의 CDR1 (서열식별번호: 175), CDR2 (서열식별번호: 176) 및 CDR3 (서열식별번호: 177) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 178에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 178의 CDR1 (서열식별번호: 179), CDR2 (서열식별번호: 180) 및 CDR3 (서열식별번호: 181) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0092] 대안적으로, TNC에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 182와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 186과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 182에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 182의 CDR1 (서열식별번호: 183), CDR2 (서열식별번호: 184) 및 CDR3 (서열식별번호: 185) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의

경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 186에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 186의 CDR1 (서열식별번호: 187), CDR2 (서열식별번호: 188) 및 CDR3 (서열식별번호: 189) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0093] 대안적으로, TNC에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 190과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 194와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 190에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 190의 CDR1 (서열식별번호: 191), CDR2 (서열식별번호: 192) 및 CDR3 (서열식별번호: 193) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 194에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 194의 CDR1 (서열식별번호: 195), CDR2 (서열식별번호: 196) 및 CDR3 (서열식별번호: 197) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0094] 대안적으로, CSPG4에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 198과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 202와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 198에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 198의 CDR1 (서열식별번호: 199), CDR2 (서열식별번호: 200) 및 CDR3 (서열식별번호: 201) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 202에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 202의 CDR1 (서열식별번호: 203), CDR2 (서열식별번호: 204) 및 CDR3 (서열식별번호: 205) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0095] 대안적으로, CSPG4에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 206과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 210과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 206에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 206의 CDR1 (서열식별번호: 207), CDR2 (서열식별번호: 208) 및 CDR3 (서열식별번호: 209) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 210에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 210의 CDR1 (서열식별번호: 211), CDR2 (서열식별번호: 212) 및 CDR3 (서열식별번호: 213) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0096] 대안적으로, BST1에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 214와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 218과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 214에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 214의 CDR1 (서열식별번호: 215), CDR2 (서열식별번호: 216) 및 CDR3 (서열식별번호: 217) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 218에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 218의 CDR1 (서열식별번호: 219), CDR2 (서열식별번호: 220) 및 CDR3 (서열식별번호: 221) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0097] 대안적으로, BST1에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 222와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 226과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 222에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 222의 CDR1 (서열식별번호: 223), CDR2 (서열식별번호: 224) 및 CDR3 (서열식별번호: 225) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 226에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 226의 CDR1 (서열식별번호: 227), CDR2 (서열식별번호: 228) 및 CDR3 (서열식별번호: 229) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0098] 대안적으로, SELP에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 230과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 234와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 230에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 230의 CDR1 (서열식별번호: 231), CDR2 (서열식별번호: 232) 및 CDR3 (서열식별번호: 233) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의

경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 234에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 234의 CDR1 (서열식별번호: 235), CDR2 (서열식별번호: 236) 및 CDR3 (서열식별번호: 237) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0099] 대안적으로, SELP에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 238과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 242와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 238에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 238의 CDR1 (서열식별번호: 239), CDR2 (서열식별번호: 240) 및 CDR3 (서열식별번호: 241) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 242에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 242의 CDR1 (서열식별번호: 243), CDR2 (서열식별번호: 244) 및 CDR3 (서열식별번호: 245) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0100] 대안적으로, CD200에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 246과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 250과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 246에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 246의 CDR1 (서열식별번호: 247), CDR2 (서열식별번호: 248) 및 CDR3 (서열식별번호: 249) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 250에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 250의 CDR1 (서열식별번호: 251), CDR2 (서열식별번호: 252) 및 CDR3 (서열식별번호: 253) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0101] 대안적으로, INSR (HHF5)에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 254와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 258과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 254에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 254의 CDR1 (서열식별번호: 255), CDR2 (서열식별번호: 256) 및 CDR3 (서열식별번호: 257) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 258에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 258의 CDR1 (서열식별번호: 259), CDR2 (서열식별번호: 260) 및 CDR3 (서열식별번호: 261) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0102] 대안적으로, INSR (HHF5)에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 262와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 266과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 262에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 262의 CDR1 (서열식별번호: 263), CDR2 (서열식별번호: 264) 및 CDR3 (서열식별번호: 265) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 266에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 266의 CDR1 (서열식별번호: 267), CDR2 (서열식별번호: 268) 및 CDR3 (서열식별번호: 269) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0103] 대안적으로, ITGA6에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 270과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 274와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 270에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 270의 CDR1 (서열식별번호: 271), CDR2 (서열식별번호: 272) 및 CDR3 (서열식별번호: 273) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 274에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 274의 CDR1 (서열식별번호: 275), CDR2 (서열식별번호: 276) 및 CDR3 (서열식별번호: 277) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0104] 대안적으로, ITGA6에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 278의 아미노산 서열과 동일한 CDR1 서열, 서열식별번호: 279의 아미노산 서열과 동일한 CDR2 서열 및 서열식별번호: 280의 아미노산 서열과 동일한 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 서열; 및 서열식별번호: 281의 아미노산 서열과 동일한 CDR1 서열, 서열식별번호: 282의 아미노산 서열과 동일한 CDR2 서열 및 서열식별번호: 283의 아미노산 서열과 동일한 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 서열을 포함할 수 있다.

[0105] 대안적으로, 제2 항원-결합 부위 결합 MELTF는 서열식별번호: 284와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 288과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 284에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 284의 CDR1 (서열식별번호: 285), CDR2 (서열식별번호: 286) 및 CDR3 (서열식별번호: 287) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 288에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 288의 CDR1 (서열식별번호: 289), CDR2 (서열식별번호: 290) 및 CDR3 (서열식별번호: 291) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0106] 대안적으로, MELTF에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 292와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 296과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 292에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 292의 CDR1 (서열식별번호: 293), CDR2 (서열식별번호: 294) 및 CDR3 (서열식별번호: 295) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 296에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 296의 CDR1 (서열식별번호: 297), CDR2 (서열식별번호: 298) 및 CDR3 (서열식별번호: 299) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0107] 대안적으로, SLC1A5에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 300과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 304와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 300에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 300의 CDR1 (서열식별번호: 301), CDR2 (서열식별번호: 302) 및 CDR3 (서열식별번호: 303) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 304에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 304의 CDR1 (서열식별번호: 305), CDR2 (서열식별번호: 306) 및 CDR3 (서열식별번호: 307) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0108] 대안적으로, SLC1A5에 결합하는 제2 항원-결합 부위는 서열식별번호: 308과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 312와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 308에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 308의 CDR1 (서열식별번호: 309), CDR2 (서열식별번호: 310) 및 CDR3 (서열식별번호: 311) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 312에 대해 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나, 서열식별번호: 312의 CDR1 (서열식별번호: 313), CDR2 (서열식별번호: 314) 및 CDR3 (서열식별번호: 315) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0109] 일부 실시양태에서, 제2 및/또는 추가의 항원-결합 부위는 제1 항원-결합 부위에 존재하는 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 부분 (여기서 항체 Fc 도메인은 힌지 및 CH2 도메인을 포함함), 및/또는 인간 IgG 항체의 아미노산 서열식별번호: 234-332에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 항체 불변 도메인과의 이종이량체화를 가능하게 하기 위해 항체 불변 도메인 내로 돌연변이가 도입될 수 있다. 예를 들어, 항체 불변 도메인이 인간 IgG1의 불변 도메인으로부터 유래된 경우에, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347, Y349, L351, Q352, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 상이하며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링에 따라 넘버링된다.

[0111] 일부 실시양태에서, 항체 불변 도메인은 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332에 대해 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있고, Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, L351K, L351D, L351Y, Q352E, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D 및 K439E로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의

치환에 의해 상이하며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링에 따라 넘버링된다.

[0112] 본원에 기재된 단백질 중 어느 하나를 함유하는 제제; 상기 단백질을 발현하는 하나 이상의 핵산을 함유하는 세포 및 상기 단백질을 사용하여 종양 세포 사멸을 증진시키는 방법이 제공된다.

[0113] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 다중-특이적 결합 단백질을 사용하여 치료될 예시적인 암은 방광암, 유방암, 자궁경부암, 교모세포종, 두경부암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 신암, 결장직장암, 위암, 신경모세포종, 편평 세포 암종 및 급성 골수성 백혈병 (AML)을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0114] 도 1은 다중-특이적 결합 단백질, 예를 들어 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET)의 예시적인 포맷을 도시한다. 각각의 아암은 NKG2D-결합 도메인 또는 B7-H3 결합 도메인을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, NKG2D- 및 B7-H3-결합 도메인은 공통 경쇄를 공유할 수 있다.

도 2a 내지 2e는 다중-특이적 결합 단백질, 예를 들어 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET)의 5종의 예시적인 포맷을 도시한다. 도 2a에 제시된 바와 같이, NKG2D-표적화 scFv, B7-H3-표적화 Fab 단편 및 이종이량체화된 항체 불변 영역을 함유하는 항체는 본원에서 F3-TriNKET로 지칭된다. 도 2b에 제시된 바와 같이, B7-H3-표적화 scFv, NKG2D-표적화 Fab 단편 및 CD16에 결합하는 이종이량체화된 항체 불변 영역/도메인을 함유하는 항체는 본원에서 F3'-TriNKET로 지칭된다. 도 2c에 제시된 바와 같이, NKG2D-결합 도메인 및 B7-H3-결합 도메인 둘 다는 scFv 포맷을 취할 수 있다. 도 2d 내지 2e는 B7-H3에 결합하는 2개의 항원-결합 부위 및 이종이량체화된 항체 불변 영역에 융합된 NKG2D-결합 부위를 포함한, 3개의 항원-결합 부위를 갖는 항체의 도시이다. 이들 항체 포맷은 본원에서 F4-TriNKET로 지칭된다. 도 2d는 2개의 B7-H3-결합 부위가 Fab 포맷이고, NKG2D 결합 부위가 scFv 포맷인 것을 도시하며, 이는 본원에서 F4-TriNKET로 지칭된다. 도 2e는 B7-H3-결합 부위가 scFv 포맷이고, NKG2D 결합 부위가 scFv 포맷인 것을 도시한다. 특정의 예시적인 다중특이적 결합 단백질에서, 항체 불변 영역 상의 이종이량체화 돌연변이는 하나의 불변 도메인 ("CD 도메인") 상의 K360E 및 K409W; 및 반대쪽 불변 도메인 상의 Q347R, D399V 및 F405T를 포함한다 (CD 도메인에서 삼각형 락-앤-키 형상으로서 제시됨). Fab 단편의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 사이의 굵은 막대는 디술피드 결합을 나타낸다.

도 3은 ELISA 검정에서 인간 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 4는 ELISA 검정에서 시노몰구스 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 5는 ELISA 검정에서 마우스 재조합 NKG2D에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 6은 유동 세포측정법에 의해 인간 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 결합을 나타내는 막대 그래프이며, 평균 형광 강도 (MFI)의 배경 대비 배수 (FOB)를 보여준다.

도 7은 유동 세포측정법에 의해 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 결합을 나타내는 막대 그래프이며, 평균 형광 강도 (MFI)의 배경 대비 배수 (FOB)를 보여준다.

도 8은 천연 리간드 ULBP-6과의 경쟁에 의해 재조합 인간 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 특이적 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 9는 천연 리간드 MICA와의 경쟁에 의해 재조합 인간 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 특이적 결합 친화도를 나타내는 선 그래프이다.

도 10은 천연 리간드 Rae-1 델타와의 경쟁에 의해 재조합 마우스 NKG2D-Fc에 대한 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 특이적 결합 친화도를 나타내는 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 보여주는 막대 그래프이다.

도 12는 마우스 NKG2D-CD3 제타 융합 단백질을 발현하는 TNF-α 양성 세포의 백분율을 정량화함으로써 NKG2D-결

합 도메인 (클론으로 열거됨)에 의한 마우스 NKG2D의 활성화를 보여주는 막대 그래프이다.

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

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

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

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

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

도 18은 시차 주사 형광측정법에 의해 측정된 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)의 용융 온도를 보여주는 막대 그래프이다.

도 19a 내지 19c는 CD16 및 NKG2D-결합을 사용하는 NK 세포의 상승작용적 활성화의 막대 그래프이다. 도 19a는 CD107a의 수준을 나타내고; 도 19b는 IFN-γ의 수준을 나타내고; 도 19c는 CD107a 및 IFN-γ의 수준을 나타낸다. 그래프는 평균 (n = 2) ± SD를 나타낸다. 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 사용하는 5회의 독립적인 실험을 나타낸다.

도 20은 트리오맙 형태의 TriNKET의 표현이며, 이는 IgG-유사 형상을 유지하는 삼관능성의 이중특이적 항체이다. 이러한 키메라는 2종의 모 항체로부터 유래된, 각각 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄를 갖는 2종의 절반 항체로 이루어진다. 트리오맙 형태는 1/2의 래트 항체 및 1/2의 마우스 항체를 함유하는 이종이량체 구축물일 수 있다.

도 21은 노브-인투-홀 (KIH) 기술과 관련된 KiH 공통 경쇄 형태의 TriNKET의 표현이다. 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 중쇄와 쌍 형성하는 공통 경쇄를 함유하는, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 Fab 단편을 갖는 이종이량체 구축물일 수 있다.

도 22는 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-Ig™) 형태의 TriNKET의 표현이며, 이는 가요성 자연 발생 링커를 통해 2종의 모노클로날 항체의 표적 결합 도메인을 조합하고, 4가 IgG-유사 분자를 생성한다. DVD-Ig™는 항원 2를 표적화하는 가변 도메인이 항원 1을 표적화하는 Fab 단편의 가변 도메인의 N-말단에 융합된 동종이량체 구축물이다. 구축물은 정상 Fc를 함유한다.

도 23은 직교 Fab 계면 (오르토-Fab) 형태의 TriNKET의 표현이며, 이는 Fc에 융합된, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 Fab 단편을 함유하는 이종이량체 구축물이다. 경쇄 (LC)-중쇄 (HC) 쌍 형성은 직교 계면에 의해 보장된다. 이종이량체화는 Fc 내의 돌연변이에 의해 보장된다.

도 24는 2-인-1 Ig 포맷의 TriNKET의 표현이다.

도 25는 ES 형태의 TriNKET의 표현이며, 이는 Fc에 융합된, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 함유하는 이종이량체 구축물이다. 이종이량체화는 Fc 내의 정전기적 스티어링 돌연변이에 의해 보장된다.

도 26은 Fab 아암 교환 형태의 TriNKET의 표현이며: 중쇄 및 부착된 경쇄 (절반-분자)를 또 다른 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍으로 스와핑함으로써 Fab 단편 아암을 교환하여 이중특이적 항체를 생성하는 항체이다. 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 표현이며, 이는 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 Fab 단편 및 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이종이량체이다.

도 28은 LuZ-Y 형태의 TriNKET의 표현이며, 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 모티프를 통해 보장된다.

도 29는 Cov-X-바디 형태의 TriNKET의 표현이다.

도 30a 내지 30b는 κλ-바디 형태의 TriNKET의 표현이며, 이는 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이종이량체 구축물이고: 항원 1을 표적화하는 1개의 Fab 단편은 카파 LC를 함유하고, 항원 2를 표적화하는 제2 Fab는 람다 LC를 함유한다. 도 30a는 κλ-바디의 하나의 형태의 예시

적인 표현이고; 도 30b는 또 다른 κλ-바디의 예시적인 표현이다.

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

도 32는 항원 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편 및 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 함유하는 이종이량체 구축물인 듀엣맙(DuetMab)이다. Fab 단편 1 및 2는 정확한 경쇄 및 중쇄 쌍 형성을 보장하는 차별적인 S-S 가교를 함유한다.

도 33은 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편 및 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 갖는 이종이량체 구축물인 크로스맙(CrossmAb)이다. CL 및 CH1 도메인 및 VH 및 VL 도메인은 스위칭되며, 예를 들어 CH1은 VL과 인-라인으로 융합되는 반면 CL은 VH와 인-라인으로 융합된다.

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

도 35는 B7-H3-발현 인간 암 세포주 (A) 786-O, (B) BT-474 및 (C) HCC1954에 대한 B7-H3-표적화 TriNKET 및 그의 모 모노클로날 항체의 결합을 나타내는 선 그래프이다.

도 36은 퍼센트 특이적 용해를 측정하는 DELFIA 세포독성 검정에 의해 측정시, TriNKET가 모 mAb보다 B7-H3-발현 암 세포의 NK 세포-매개된 용해를 더 잘 증진시킨다는 것을 나타내는 막대 그래프이다.

도 37a 내지 37b는 퍼센트 특이적 용해를 측정하는 DELFIA 세포독성 검정에 의해 측정시, B7-H3 TriNKET 및 모 모노클로날 항체에 의해 매개되는 BT-474 (도 37a) 및 HCC1954 (도 37b) 표적 세포의 KHYG-1 CD16V 세포 사멸을 나타내는 선 그래프이며, 이는 TriNKET가 그의 모 mAb보다 더 강력하고 (더 낮은 EC50) 더 높은 최대 용해에 도달한다는 것을 나타낸다.

도 38a 내지 38b는 B7-H3 TriNKET 또는 모 모노클로날 항체의 존재 하에 BT-474 (도 38a) 및 786-O (도 38b) 세포에 의한 인간 NK 세포의 활성화를 나타내는 선 그래프이다. IFNγ 및 CD107a 이중-양성 NK 세포의 백분율은 그의 각각의 모 mAb와 비교하여 10 μg/ml의 B7-H3 TriNKET로 처리된 공동-배양물에서 더 높았으며, 이는 TriNKET가 그의 모 mAb보다 NK 세포를 더 잘 자극한다는 것을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0115] 본 발명은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 종양-연관 항원 B7-H3에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 B7-H3 또는 또 다른 종양-연관 항원에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 추가로 포함한다. 본 발명은 또한 암 치료와 같은 목적을 위해 이러한 다중-특이적 결합 단백질을 포함하는 제약 조성물 및 이러한 다중-특이적 단백질 및 제약 조성물을 사용하는 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 측면은 하기에 섹션별로 제시되지만, 하나의 특정한 섹션에 기재된 본 발명의 측면이 임의의 특정한 섹션으로 제한되는 것은 아니다.

[0116] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 하기에 정의된다.

[0117] 본원에 사용된 단수 용어는 "하나 이상"을 의미하며, 달리 문맥상 부적절하지 않은 한 복수형을 포함한다.

[0118] 본원에 사용된 용어 "항원-결합 부위"는 항원 결합에 참여하는 이뮤노글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서, 항원 결합 부위는 중쇄 ("H") 및 경쇄 ("L")의 N-말단 가변 ("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도로 분기한 스트레치는 "초가변 영역"으로 지칭되며, 이는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"로 공지된 보다 보존된 플랭킹 스트레치들 사이에 삽입되어 있다. 따라서 용어 "FR"은 이뮤노글로불린 내 초가변 영역들 사이에서 그에 인접하게 자연적으로 발견되는 아미노산 서열을 지칭한다. 인간 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 서로에 대해 3차원 공간으로 배치되어 항원-결합 표면을 형성한다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 대해 상보적이고, 각각의 중쇄 및 경쇄의 3개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭된다. 특정 동물, 예컨대 낙타 및 연골 어류에서, 항원-결합 부위는 단일 항체 쇄에 의해 형성되어 "단일 도메인 항체"를 제공한다. 항원-결합 부위는 무손상 항체 내에, 항원-결합 표면을 보유하는 항체의 항원-결합 단편 내에, 또는 단일 폴리펩티드에서 중쇄 가변 도메인을 경쇄 가변 도메인에 연결하기 위해 펩티드 링커를 사용하는 재조합 폴리펩티드, 예컨대 scFv 내에 존재할 수 있다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "종양 연관 항원"은 암과 연관된 단백질, 당단백질, 강글리오시드, 탄수화물, 지질을 포함

하나 이에 제한되지는 않는 임의의 항원을 의미한다. 이러한 항원은 악성 세포 상에서 또는 종양 미세환경에서, 예컨대 종양-연관 혈관, 세포외 매트릭스, 중간엽 기질 또는 면역 침윤물 상에서 발현될 수 있다.

[0120] 본원에 사용된 용어 "항원-결합 부위"는 항원 결합에 참여하는 이뮤노글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서, 항원 결합 부위는 중쇄 ("H") 및 경쇄 ("L")의 N-말단 가변 ("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도로 분기한 스트레치는 "초가변 영역"으로 지칭되며, 이는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"로 공지된 보다 보존된 플랭킹 스트레치들 사이에 삽입되어 있다. 따라서 용어 "FR"은 이뮤노글로불린 내 초가변 영역들 사이에서 그에 인접하게 자연적으로 발견되는 아미노산 서열을 지칭한다. 인간 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 서로에 대해 3차원 공간으로 배치되어 항원-결합 표면을 형성한다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 대해 상보적이고, 각각의 중쇄 및 경쇄의 3개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭된다. 특정 동물, 예컨대 낙타 및 연골 어류에서, 항원-결합 부위는 단일 항체 쇄에 의해 형성되어 "단일 도메인 항체"를 제공한다. 항원-결합 부위는 무손상 항체 내에, 항원-결합 표면을 보유하는 항체의 항원-결합 단편 내에, 또는 단일 폴리펩티드에서 중쇄 가변 도메인을 경쇄 가변 도메인에 연결하기 위해 펩티드 링커를 사용하는 재조합 폴리펩티드, 예컨대 scFv 내에 존재할 수 있다. 본원에 개시된 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 내의 모든 아미노산 위치는 카바트 넘버링에 따라 넘버링된다.

[0121] 항원-결합 부위의 CDR은 문헌 [Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) 및 Kabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991), Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), 및 MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)]에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다. 이들 정의 하에 결정된 CDR은 전형적으로 서로에 대해 비교할 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위세트를 포함한다. 특정 실시양태에서, 용어 "CDR"은 문헌 [MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996) 및 Martin A., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)]에 정의된 바와 같은 CDR이다. 특정 실시양태에서, 용어 "CDR"은 문헌 [Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) and Kabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991)]에 정의된 바와 같은 CDR이다. 특정 실시양태에서, 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR은 상이한 규정을 사용하여 정의된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 중쇄 CDR은 맥칼룸 (상기 문헌)에 따라 정의되고, 경쇄 CDR은 카바트 (상기 문헌)에 따라 정의된다. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 중쇄 CDR을 나타내고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 경쇄 CDR을 나타낸다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 뮤린, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하고, 보다 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 유익하거나 목적하는 결과를 얻기에 충분한 화합물 (예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있고, 특정한 제제 또는 투여 경로로 제한하고자 의도되지는 않는다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 상태, 질환, 장애 등의 개선을 가져오는 임의의 효과, 예를 들어 경감, 감소, 조정, 호전 또는 제거, 또는 그의 증상의 호전을 포함한다.

[0124] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 조성물을 특히 생체내 또는 생체외 진단 또는 치료 용도에 적합하게 하는 불활성 또는 활성 담체와 활성제의 조합을 지칭한다.

[0125] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 임의의 표준 제약 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀젼 (예를 들어, 예컨대 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]]을 참조한다.

[0126] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 대상체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 그의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 예시적인 산은 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 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용

되는 산 부가 염을 수득하는데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.

[0127] 예시적인 염기는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 화학식 NW_4^+ (여기서 W는 C_{1-4} 알킬임)의 화합물 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0128] 예시적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 염의 다른 예는 적합한 양이온, 예컨대 Na^+, NH_4^+ 및 NW_4^+ (여기서 W는 C_{1-4} 알킬 기임) 등과 배합된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다.

[0129] 치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염은 제약상 허용되는 것으로 고려된다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 산 및 염기의 염 또한, 예를 들어 제약상 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 사용될 수 있다.

[0130] 조성물이 특정 성분을 갖거나, 함유하거나 또는 포함하는 것으로 기재되거나 또는 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나, 함유하거나 또는 포함하는 것으로 기재되는 상세한 설명 전반에 걸쳐, 추가적으로, 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 본 발명의 조성물이 존재하고 언급된 처리 단계로 본질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재하는 것으로 고려된다.

[0131] 일반적으로, 백분율을 명시하는 조성물은 달리 명시되지 않는 한 중량 기준이다. 추가로, 변수에 정의가 수반되지 않는다면, 이전 변수의 정의를 따른다.

[0132] I. 단백질

[0133] 한 측면에서, 본 발명은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 종양-연관 항원 B7-H3에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 다중-특이적 결합 단백질은 본원에 기재된 제약 조성물 및 치료 방법에 유용하다. 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 B7-H3을 발현하는 종양 세포의 파괴에 대한 자연 킬러 세포의 활성을 증진시킨다. B7-H3-발현 세포에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 암 세포를 자연 킬러 세포에 근접하게 가져가며, 이는 자연 킬러 세포에 의한 암 세포의 직접적 및 간접적 파괴를 용이하게 한다. 일부 예시적인 다중-특이적 결합 단백질에 대한 추가의 기재가 하기에 제공된다.

[0134] 또 다른 측면에서, 본 발명은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 종양-연관 항원 L1CAM에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 다중-특이적 결합 단백질은 본원에 기재된 제약 조성물 및 치료 방법에 유용하다. 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 L1CAM을 발현하는 종양 세포의 파괴에 대한 자연 킬러 세포의 활성을 증진시킨다. L1CAM-발현 세포에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 암 세포를 자연 킬러 세포에 근접하게 가져가며, 이는 자연 킬러 세포에 의한 암 세포의 직접적 및 간접적 파괴를 용이하게 한다.

[0135] 또 다른 측면에서, 본 발명은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5로 이루어진 군으로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 다중-특이적 결합 단백질은 본원에 기재된 제약 조성물 및 치료 방법에 유용하다. 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 종양 세포의 파괴에 대한 자연 킬러 세포의 활성을 증진시킨다. FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5-발현 세포에 대한 다중-특이적 결합 단백질의 결합은 암 세포를 자연 킬러 세포에 근접하게 가져가며, 이는 자연 킬러 세포에 의한 암 세포의 직접적 및 간접적 파괴를 용이하게 한다.

[0136] 다중-특이적 결합 단백질의 제1 성분은 NK 세포, γδ T 세포 및 $CD8^+$ αβ T 세포를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는 NKG2D 수용체-발현 세포에 결합한다. NKG2D 결합시, 다중-특이적 결합 단백질은 천연 리간드,

예컨대 ULBP6 및 MICA가 NKG2D에 결합하고 NK 세포를 활성화시키는 것을 차단할 수 있다.

[0137] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질의 제2 성분은 B7-H3에 결합한다. B7-H3-발현 세포는 방광암, 유방암, 자궁경부암, 교모세포종, 두경부암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 신암, 결장직장암, 위암, 신경모세포종, 편평 세포 암종 및 급성 골수성 백혈병 (AML)에서 발견될 수 있다.

[0138] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질의 제2 성분은 L1CAM에 결합한다. L1CAM-발현 세포는 방광암, 신암, 유방암, 자궁경부암, 육종, 폐암, 두경부암, 교모세포종, 신경모세포종, 흑색종, 난소암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 위장 기질 종양 (GIST), 담관암종, 결장직장암, 췌장암 및 전립선암에서 발견될 수 있다.

[0139] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질의 제2 성분은 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합한다. FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5-발현 세포는 백혈병, 예를 들어 급성 골수성 백혈병 및 T-세포 백혈병에서 발견될 수 있다.

[0140] 다중-특이적 결합 단백질의 제3 성분은 백혈구의 표면 상의 Fc 수용체인 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 자연 킬러 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 비만 세포 및 여포성 수지상 세포에 결합한다.

[0141] 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 다양한 포맷을 취할 수 있다. 예를 들어, 하나의 포맷은 제1 이뮤노글로불린 중쇄, 제1 이뮤노글로불린 경쇄, 제2 이뮤노글로불린 중쇄 및 제2 이뮤노글로불린 경쇄를 포함하는 이종이량체 다중-특이적 항체이다 (도 1). 제1 이뮤노글로불린 중쇄는 제1 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인, 제1 중쇄 가변 도메인 및 임의로 제1 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 제1 이뮤노글로불린 경쇄는 제1 경쇄 가변 도메인 및 임의로 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 임의로 제2 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 경쇄 가변 도메인 및 임의로 제2 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 이뮤노글로불린 중쇄와 함께 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 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.

[0142] 또 다른 예시적인 포맷은 제1 이뮤노글로불린 중쇄, 제2 이뮤노글로불린 중쇄 및 이뮤노글로불린 경쇄를 포함하는 이종이량체 다중-특이적 항체와 관련된다 (도 2a 및 2b). 제1 이뮤노글로불린 중쇄는, 쌍 형성하여 NKG2D에 결합하거나 또는 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5 항원에 결합하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성된 단일쇄 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 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 이뮤노글로불린 경쇄는 경쇄 가변 도메인 및 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는 이뮤노글로불린 경쇄와 쌍 형성하고, NKG2D에 결합하거나 또는 종양-연관 항원 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다 (도 2a 및 2b).

[0143] 또 다른 예시적인 포맷은 제1 이뮤노글로불린 중쇄 및 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 포함하는 이종이량체 다중-특이적 항체와 관련된다 (도 2c). 제1 이뮤노글로불린 중쇄는, 쌍 형성하여 NKG2D에 결합하거나 또는 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5 항원에 결합하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성된 단일쇄 가변 단편 (scFv)에 링커 또는 항체 힌지를 통해 융합된 제1 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는, 쌍 형성하여 NKG2D에 결합하거나 또는 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5 항원에 결합하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성된 단일쇄 가변 단편 (scFv)에 링커 또는 항체 힌지를 통해 융합된 제2 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인을 포함한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다 (도 2c).

[0144] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 단일쇄 가변 단편 (scFv)은 힌지 서열을 통해 항체 불변 도메인에 연결된다. 일부 실시양태에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 힌지는 아미노산 Ala-Ser 및 Thr-Lys-Gly를 포함한다. 힌지 서열은 표적 항원에 대한 결합의 가요성, 및 가요성과 최적 기하구조 사이의 균형을 제공할 수 있다.

[0145] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 단일쇄 가변 단편 (scFv)은 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인과 디술피드 가교를 형성하여 scFv의 안정성을 증진시킨다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인의 C44 잔기와 경쇄 가변 도메인의 C100 잔기 사이에 디술피드 가교가 형성될 수 있고, 아미노산 위치는 카바트 하에 넘버링된다. 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 가요성 링커를 통해 경쇄 가변 도메인에 연결된다. 임의의 적합한 링커, 예를 들어 $(G_4S)_4$ 링커가 사용될 수 있다. scFv의 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 N-말단에 위치한다. scFv의 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 경쇄 가변 도메인의 C 말단에 위치한다.

[0146] 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 1개 이상의 추가의 항원-결합 부위를 추가로 포함할 수 있다. 추가의 항원-결합 부위(들)는 임의로 링커 서열을 통해 불변 영역 CH2 도메인의 N-말단 또는 불변 영역 CH3 도메인의 C-말단에 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 항원-결합 부위(들)는 임의로 디술피드-안정화된 단일쇄 가변 영역 (scFv)의 형태를 취하여, 4가 또는 3가 다중특이적 결합 단백질을 생성한다. 예를 들어, 다중-특이적 결합 단백질은 NKG2D-결합 부위, B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5-결합 부위, 종양-연관 항원에 결합하는 제3 항원-결합 부위, 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 불변 영역 또는 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 제4 항원-결합 부위를 포함한다. 이들 항원 결합 부위 중 어느 하나는 Fab 단편 또는 scFv, 예컨대 상기 기재된 scFv의 형태를 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제3 항원-결합 부위는 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5와 상이한 종양-연관 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, 제3 항원-결합 부위는 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 및 SLC1A5로부터 선택된 동일한 종양-연관 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, 제3 항원-결합 부위는 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 및 SLC1A5로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 종양-연관 항원-결합 부위와 동일한 아미노산 서열(들)을 갖는다. 예시적인 포맷이 도 2d 및 2e에 제시된다. 따라서, 다중-특이적 결합 단백질은 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5의 2가 결속을 제공할 수 있다. 다중-특이적 단백질에 의한 B7-H3의 2가 결속은 암 세포 표면 상의 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 안정화시킬 수 있고, 암 세포에 대한 NK 세포의 세포독성을 증진시킬 수 있다. 다중-특이적 단백질에 의한 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5의 2가 결속은 암 세포에 대한 다중-특이적 단백질의 보다 강한 결합을 부여하여, 암 세포에 대한, 특히 낮은 수준의 B7-H3, L1CAM, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 암 세포에 대한 NK 세포의 보다 강한 세포독성 반응을 용이하게 할 수 있다.

[0147] 다중-특이적 결합 단백질은 추가의 포맷을 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 트리오맙 형태이며, 이는 IgG-유사 형상을 유지하는 삼관능성 이중특이적 항체이다. 이러한 키메라는 2종의 모 항체로부터 유래된, 각각 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄를 갖는 2종의 절반 항체로 이루어진다.

[0148] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 노브-인투-홀 (KiH) 기술과 관련된 KiH 형태이다. KiH는 C_H3 도메인을 조작하여 각각의 중쇄에 "노브" 또는 "홀"을 생성함으로써 이종이량체화를 촉진하는 것과 관련된다. "노브-인투-홀 (KiH)" Fc 기술을 뒷받침하는 개념은 작은 잔기를 벌키 잔기로 치환시킴으로써 1개의 CH3 도메인 (CH3A)에 "노브"를 도입하는 것이었다 (예를 들어, EU 넘버링에서 $T366W_{CH3A}$). "노브"를 수용하기 위해, 노브에 가장 가까운 이웃 잔기를 더 작은 잔기로 대체함으로써 다른 CH3 도메인 (CH3B) 상에 상보적인 "홀" 표면을 생성하였다 (예를 들어, $T366S/L368A/Y407V_{CH3B}$). "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 X선 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-간 코어 계면에서의 입체 상보성에 의해 유도된 소수성 상호작용에 의해 이종이량체화가 열역학적으로 선호되는 반면에, 노브-노브 및 홀-홀 계면은 각각 입체 장애 및 유리한 상호작용의 파괴로 인해 동종이량체화를 선호하지 않는다는 것을 입증하였

다.

[0149] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-Ig™) 형태이며, 이는 2종의 모노클로날 항체의 표적 결합 도메인을 가요성 자연 발생 링커를 통해 조합하고, 4가 IgG-유사 분자를 생성한다.

[0150] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 직교 Fab 계면 (오르토-Fab) 형태이다. 오르토-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 영역 설계는 1개의 Fab 단편에서만 LC 및 HC_{VH-CH1} 계면에 상보적 돌연변이를 도입하고, 다른 Fab 단편에는 어떠한 변화도 이루어지지 않는다.

[0151] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 2-인-1 Ig 포맷이다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 ES 형태이며, 이는 Fc에 융합된, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 함유하는 이종이량체 구축물이다. 이종이량체화는 Fc 내의 정전기적 스티어링 돌연변이에 의해 보장된다.

[0152] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 κλ-바디 형태이며, 이는 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이종이량체 구축물이고: 항원 1을 표적화하는 Fab1은 카파 LC를 함유하는 반면에, 항원 2를 표적화하는 제2 Fab는 람다 LC를 함유한다. 도 30a는 κλ-바디의 하나의 형태의 예시적인 표현이고; 도 30b는 또 다른 κλ-바디의 예시적인 표현이다.

[0153] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fab 아암 교환 형태 (중쇄 및 부착된 경쇄 (절반-분자)를 또 다른 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍으로 스와핑함으로써 Fab 아암을 교환하여 이중특이적 항체를 생성하는 항체)이다.

[0154] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 SEED 바디 형태이다. 가닥-교환 조작된 도메인 (SEED) 플랫폼은 비대칭의 이중특이적 항체-유사 분자를 생성하도록 설계되었으며, 이는 천연 항체의 치료 용도를 확장시키는 능력을 갖는다. 이러한 단백질 조작된 플랫폼은 보존된 CH3 도메인 내의 이뮤노글로불린의 구조적으로 관련된 서열의 교환을 기반으로 한다. SEED 설계는 AG/GA 이종이량체의 효율적인 생성을 가능하게 하는 반면에, AG 및 GA SEED CH3 도메인의 동종이량체화는 선호하지 않는다 (Muda M. et al., Protein Eng. Des. Sel. (2011, 24(5):447-54)).

[0155] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 LuZ-Y 형태이며, 여기서 류신 지퍼를 사용하여 2개의 상이한 HC의 이종이량체화를 유도한다 (Wranik, BJ. et al., J. Biol. Chem. (2012), 287:43331-9).

[0156] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Cov-X-바디 형태이다. 이중특이적 CovX-바디에서, 2개의 상이한 펩티드가 분지형 아제티디논 링커를 사용하여 함께 연결되고, 부위-특이적 방식으로 온화한 조건 하에 스캐폴드 항체에 융합된다. 약물작용발생단은 기능적 활성을 담당하는 반면에, 항체 스캐폴드는 긴 반감기 및 Ig-유사 분포를 부여한다. 약물작용발생단은 화학적으로 최적화될 수 있거나 또는 다른 약물작용발생단으로 대체되어 최적화되거나 독특한 이중특이적 항체를 생성할 수 있다 (Doppalapudi VR et al., PNAS (2010), 107(52);22611-22616).

[0157] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fc에 융합된, 표적 1에 결합하는 Fab 단편 및 표적 2에 결합하는 scFab를 포함하는 Oasc-Fab 이종이량체 형태이다. 이종이량체화는 Fc 내의 돌연변이에 의해 보장된다.

[0158] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 듀엣맙 형태이며, 이는 항원 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편 및 이종이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 포함하는 이종이량체 구축물이다. Fab 단편 1 및 2는 정확한 LC 및 HC 쌍 형성을 보장하는 차별적인 S-S 가교를 함유한다.

[0159] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 크로스맙 형태이며, 이는 이종이량체화에 의해 안정화된 Fc에 융합된, 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이종이량체 구축물이다. CL 및 CH1 도메인 및 VH 및 VL 도메인은 스위칭되며, 예를 들어 CH1은 VL과 인-프레임으로 융합되는 반면 CL은 VH와 인-프레임으로 융합된다.

[0160] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fit-Ig 형태이며, 이는 항원 2에 결합하는 Fab 단편이 항원 1에 결합하는 Fab 단편의 HC의 N 말단에 융합된 동종이량체 구축물이다. 상기 구축물은 야생형 Fc를 함유한다.

[0161] 표 1은 조합되어 NKG2D에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 대한 그의 결합 친화도가 달라질 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 이들 모두는 인간 NK 세포를 활성화시킨다. 달리 나타내지 않는 한, 표 1에 제공된 CDR 서열은 카바트 하에 결정된다.

[0162]

표 1		
클론	중쇄 가변 영역 아미노산 서열	경쇄 가변 영역 아미노산 서열
ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:1) CDR1 (SEQ ID NO:105) - GSFSGYYWS CDR2 (SEQ ID NO:106) - EIDHSGSTNYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:107) - ARARGPWSFDP	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYNSYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:2)
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:3)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:4)
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:5)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYHSFYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:6)
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG

[0163]

	VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:7)	SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQSNSYYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:8)
ADI- 27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:9)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYNSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:10)
ADI- 28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWGFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:11)	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRTSQSISSYLNWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDSATYY CQQSYDIPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:12)
ADI- 28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:13)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYGSFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:14)
ADI- 28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:15)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPDDFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
ADI- 29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG

	VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:17)	SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYNSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
ADI- 29401	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:19)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYDIYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:20)
ADI- 29403	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:21)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYDSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:22)
ADI- 29405	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:23)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYGSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:24)
ADI- 29407	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:25)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYQSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:26)
ADI- 29419	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG

[0164]

	VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:27)	SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYSSFSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:28)
ADI- 29421	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:29)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYESYSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:30)
ADI- 29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:31)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYDSFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:32)
ADI- 29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:33)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYQSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:34)
ADI- 29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:35)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYHSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:36)
ADI- 29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG

[0165]

	VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY CARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:37)	SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYELYSYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:38)
ADI- 29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCA VYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARARGPWSFDPWGQGTLVTV SS (SEQ ID NO:39)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY YCQQYDTFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:40)
ADI- 27727	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE WMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGDSSIRHAYYYYGMDVW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:41) CDR1 (SEQ ID NO:43) - GTFSSYAIS (비-카바트) 또는 SYAIS (SEQ ID NO:337) CDR2 (SEQ ID NO:44) - GIIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:45) - ARGDSSIRHAYYYYGMDV (비- 카바트) 또는 GDSSIRHAYYYYGMDV (SEQ ID NO:338)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQYYSTPITFGG GTKVEIK (SEQ ID NO:42) CDR1 (SEQ ID NO:46) - KSSQSVLYSSNNKNYLA CDR2 (SEQ ID NO:47) - WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:48) - QQYYSTPIT
ADI- 29443 (F43)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLE WIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGSDRFHPYFDYWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO:49) CDR1 (SEQ ID NO:51) -	EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSRYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQFDTWPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:50) CDR1 (SEQ ID NO:54) - RASQSVSRYLA

[0166]

[0167]

	GSISSSSYYWG (비-카바트) 또는 SSSYYWG (SEQ ID NO:339) CDR2 (SEQ ID NO:52) - SIYYSGSTYYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:53) - ARGSDRFHPYFDY (비-카바트) 또는 GSDRFHPYFDY (SEQ ID NO:340)	CDR2 (SEQ ID NO:55) - DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:56) - QQFDTWPPT
ADI-29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARARGPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:57)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCEQYDSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:58)
ADI-28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGRKASGSFYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:59) CDR1 (SEQ ID NO:127) - GTFSSYAIS CDR2 (SEQ ID NO:128) - GIIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:129) - ARRGRKASGSFYYYYGMDV	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCESSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKPLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:60) CDR1 (SEQ ID NO:130) - ESSQSLLNSGNQKNYLT CDR2 (SEQ ID NO:131) - WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:132) - QNDYSYPYT
ADI-29379 (E79)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGAPNYGDTTHDYYYMDVWGKGTTVTVSS	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYDDWPFTFGGGTKVEIK

	(SEQ ID NO:61) CDR1 (SEQ ID NO:63) - YTFTSYYMH (비-카바트) 또는 SYYMH (SEQ ID NO:341) CDR2 (SEQ ID NO:64) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:65) - ARGAPNYGDTTHDYYYMDV (비-카바트) 또는 GAPNYGDTTHDYYYMDV (SEQ ID NO:342)	(SEQ ID NO:62) CDR1 (SEQ ID NO:66) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:67) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:68) - QQYDDWPFT
ADI-29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTGYYMHWVRQAPGQG LEWMGWINPNSGGTNYAQKFQG RVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD DTAVYYCARDTGEYYDTDDHGM DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:69) CDR1 (SEQ ID NO:71) - YTFTGYYMH (비-카바트) 또는 GYYMH (SEQ ID NO:343) CDR2 (SEQ ID NO:72) - WINPNSGGTNYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:73) - ARDTGEYYDTDDHGMDV (비-카바트) 또는 DTGEYYDTDDHGMDV (SEQ ID NO:344)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVY YCQQDDYWPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:70) CDR1 (SEQ ID NO:74) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:75) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:76) - QQDDYWPPT
ADI-27744 (A44)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKDGGYYDSGAGDYWGQG TLVTVSS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVSYPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:78)

[0168]

	(SEQ ID NO:77) CDR1 (SEQ ID NO:79) - FTFSSYAMS (비-카바트) 또는 SYAMS (SEQ ID NO:345) CDR2 (SEQ ID NO:80) - AISGSGGSTYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:81) - AKDGGYYDSGAGDY (비-카바트) 또는 DGGYYDSGAGDY (SEQ ID NO:346)	CDR1 (SEQ ID NO:82) - RASQGIDSWLA CDR2 (SEQ ID NO:83) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:84) - QQGVSYPRT
ADI- 27749 (A49)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGAPMGAAAGWFDPWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:85) CDR1 (SEQ ID NO:87) - FTFSSYSMN (비-카바트) 또는 SYSMN (SEQ ID NO:347) CDR2 (SEQ ID NO:88) - SISSSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:89) - ARGAPMGAAAGWFDP (비- 카바트) 또는 GAPMGAAAGWFDP (SEQ ID NO:348)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPRT
ADI- 29378 (E78)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYYMHWVRQAPGQG LEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAREGAGFAYGMDYYY MDVWGKGTTVTVSS (SEQ ID NO:93)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQSDNWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:94) CDR1 (SEQ ID NO:98) - RASQSVSSYLA

[0169]

[0170]

	CDR1 (SEQ ID NO:95) - YTFTSYYMH (비-카바트) 또는 SYYMH (SEQ ID NO:349) CDR2 (SEQ ID NO:96) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:97) - AREGAGFAYGMDYYYMDV (비-카바트) 또는 EGAGFAYGMDYYYMDV (SEQ ID NO:350)	CDR2 (SEQ ID NO:99) - DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:100) - QQSDNWPFT
A49MI	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGAPIGAAAGWFDPWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO:351) CDR1: FTFSSYSMN (SEQ ID NO:87) (비-카바트) 또는 SYSMN (SEQ ID NO:347) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:88) CDR3: (비-카바트) ARGAPIGAAAGWFDP (SEQ ID NO:354) 또는 GAPIGAAAGWFDP (SEQ ID NO:352)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPRT
A49MQ	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGAPQGAAAGWFDPWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:353)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA

	CDR1: FTFSSYSMN (SEQ ID NO:87) (비-카바트) 또는 SYSMN (SEQ ID NO:347) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:88) CDR3 (비-카바트) (SEQ ID NO: 385) - ARGAP**Q**GAAAGWFDP 또는 CDR3 (SEQ ID NO:355) - GAP**Q**GAAAGWFDP	CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPRT
A49ML	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGA**PL**GAAAGWFDPWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:356) CDR1: FTFSSYSMN (SEQ ID NO:87) (비-카바트) 또는 SYSMN (SEQ ID NO:347) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:88) CDR3 (비-카바트) (SEQ ID NO:357) - ARGA**PL**GAAAGWFDP 또는 CDR3 (SEQ ID NO:358) - GA**PL**GAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPRT
A49MF	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGA**PF**GAAAGWFDPWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:359)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA

[0171]

	CDR1: FTFSSYSMN (SEQ ID NO:87) (비-카바트) 또는 SYSMN (SEQ ID NO:347) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:88) CDR3 (비-카바트) (SEQ ID NO:360) - ARGAPFGAAAGWFDP 또는 CDR3 (SEQ ID NO:361) - GAPFGAAAGWFDP	CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPRT
A49MV	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPVGAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:362) CDR1: FTFSSYSMN (SEQ ID NO:87) (비-카바트) 또는 SYSMN (SEQ ID NO:347) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:88) CDR3 (비-카바트) (SEQ ID NO:363) - ARGAPVGAAAGWFDP 또는 CDR3 (SEQ ID NO:364) - GAPVGAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPRT
A49-컨센서스	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAPXGAAAGWFDPWGQGTLVTVSS (여기서 X는 M, L, I, V, Q 또는 F임) (SEQ ID NO:365)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:86) CDR1 (SEQ ID NO:90) - RASQGISSWLA

[0172]

	CDR1: FTFSSYSMN (SEQ ID NO:87) (비-카바트) 또는 SYSMN (SEQ ID NO:347) CDR2: SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:88) CDR3 (비-카바트) (SEQ ID NO:366) - ARGAPXGAAAGWFDP 또는 CDR3 (SEQ ID NO:367) - GAPXGAAAGWFDP (여기서 X는 M, L, I, V, Q 또는 F임)	CDR2 (SEQ ID NO:91) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:92) - QQGVSFPRT

[0173]

[0174] 대안적으로, US 9,273,136에 예시된 바와 같이, 서열식별번호: 101에 의해 나타내어진 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 102에 의해 나타내어진 경쇄 가변 도메인과 쌍 형성되어, NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를

형성할 수 있다.

SEQ ID NO:101

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
RYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRGL
GDGTYFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:102

QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDL
LPSGVSDRFSGSKSGTSAFLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTK
LTVL

[0175]

[0176] 대안적으로, US 7,879,985에 예시된 바와 같이, 서열식별번호: 103에 의해 나타내어진 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 104에 의해 나타내어진 경쇄 가변 도메인과 쌍 형성되어, NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

SEQ ID NO:103

QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDDSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGHISYS
GSANYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANWDDAFNIWG
QGTMVTVSS

SEQ ID NO:104

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS
RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

[0177]

[0178] 한 측면에서, 본 개시내용은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 항원 B7-H3에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 표 2는 조합되어 B7-H3에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 일부 예시적인 서열을 열거한다.

[0179]

표 2		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
에노블리투주맙 (마크로제닉스, 인크.)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSDSSAIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCGRGRENIYYGSRLDYWGQGTTVTVSSA (SEQ ID NO:109) CDR1 (SEQ ID NO:110) - GFTFSSF CDR2 (SEQ ID NO:111) - SSDSSA CDR3 (SEQ ID NO:112) - GRENIYYGSRLDY	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNNYPFTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:113) CDR1(SEQ ID NO:114) - QNVDTNVA CDR1 코티아 (SEQ ID NO: 368) - KASQNVDTNVA CDR2 (SEQ ID NO:115) - SASYRYS CDR3 (SEQ ID NO:116) - QQYNNYPFT
에노블리투주맙 (scFv 구축물 중)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKCLEWVAYISSDSSAIYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCGRGRENIYYGSRLDYWGQGTTVTVSSA (SEQ ID NO:386) CDR1 (SEQ ID NO:110) - GFTFSSF CDR2 (SEQ ID NO:111) - SSDSSA	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNNYPFTFGCGTKLEIK (SEQ ID NO:387) CDR1(SEQ ID NO:114) - QNVDTNVA CDR1 코티아 (SEQ ID NO: 368) -

[0180]

	CDR3 (SEQ ID NO:112) - GRENIYYGSRLDY	KASQNVDTNVA CDR2 (SEQ ID NO:115) - SASYRYS CDR3 (SEQ ID NO:116) - QQYNNYPFT
옴부르타맙 (Y-mAb 테라퓨틱스, 인크.)	QVQLQQSGAELVKPGASVKLS CKASGYTFTNYDINWVRQRPE QGLEWIGWIFPGDGSTQYNEK FKGKATLTTDTSSSTAYMQLS RLTSEDSAVYFCARQTTATWF AYWGQGTLVTVSAA (SEQ ID NO:117) CDR1 (SEQ ID NO:118) - NYDIN CDR2 (SEQ ID NO:119) - WIFPGDGSTQY CDR3 (SEQ ID NO:120) - QTTATWFAY	DIVMTQSPATLSVTPGDR VSLSCRASQSISDYLHWY QQKSHESPRLLIKYASQSI SGIPSRFSGSGSGSDFTLSI NSVEPEDVGVYYCQNGHS FPLTFGAGTKLELKR (SEQ ID NO:121) CDR1 (SEQ ID NO:122) - RASQSISDYLH CDR2 (SEQ ID NO:123) - YASQSIS CDR3 (SEQ ID NO:124) - QNGHSFPLT
huM30 (다이이치 산쿄, 인크.)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTNYVMHWVRQA PGQGLEWMGYINPYNDDVKY NEKFKGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARWGY YGSPLYYFDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:369) CDR1 (SEQ ID NO:371) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:372) - NPYNDD CDR3 (SEQ ID NO:373) - WGYYGSPLYYFDY	EIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRASSRLIYMHWYQQ KPGQAPRPLIYATSNLASG IPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQQWNSNP PTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:370) CDR1 (SEQ ID NO:374) - RASSRLIYMH CDR2 (SEQ ID NO:375) - ATSNLAS CDR3 (SEQ ID NO:376) - QQWNSNPPT
huM30 (scFv 구축물 중)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTNYVMHWVRQA PGQCLEWMGYINPYNDDVKY NEKFKGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARWGY YGSPLYYFDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:388)	EIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRASSRLIYMHWYQQ KPGQAPRPLIYATSNLASG IPARFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQQWNSNP PTFGCGTKVEIK (SEQ ID NO:389)

	CDR1 (SEQ ID NO:371) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:372) - NPYNDD CDR3 (SEQ ID NO:373) - WGYYGSPLYYFDY	CDR1 (SEQ ID NO:374) - RASSRLIYMH CDR2 (SEQ ID NO:375) - ATSNLAS CDR3 (SEQ ID NO:376) - QQWNSNPPT
huAb13v1 (아브비 인크.) US 20170355769 A1	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTC AVTGYSITSGYSWHWIRQFPG NGLEWMGYIHSSGSTNYNPSL KSRISISRDTSKNQFFLKLSSVT AADTAVYYCAGYDDYFEYW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 377) CDR1 (SEQ ID NO:379) - GYSITSGY CDR2 (SEQ ID NO:380) - HSSGS CDR3 (SEQ ID NO:381) - YDDYFEY	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVGFNVAWY QQKPGKSPKALIYSASYR YSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFAEYFCQQYN WYPFTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:378) CDR1 (SEQ ID NO:382) - KASQNVGFNVA CDR2 (SEQ ID NO:383) - SASYRYS CDR3 (SEQ ID NO:384) - QQYNWYPFT
huAb13v1 (scFv 구축물 중)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTC AVTGYSITSGYSWHWIRQFPG NCLEWMGYIHSSGSTNYNPSL KSRISISRDTSKNQFFLKLSSVT AADTAVYYCAGYDDYFEYW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:390) CDR1 (SEQ ID NO:379) - GYSITSGY CDR2 (SEQ ID NO:380) - HSSGS CDR3 (SEQ ID NO:381) - YDDYFEY	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQNVGFNVAWY QQKPGKSPKALIYSASYR YSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFAEYFCQQYN WYPFTFGCGTKLEIK (SEQ ID NO:391) CDR1 (SEQ ID NO:382) - KASQNVGFNVA CDR2 (SEQ ID NO:383) - SASYRYS CDR3 (SEQ ID NO:384) - QQYNWYPFT

[0181]

[0182] 대안적으로, B7-H3에 결합할 수 있는 신규 항원-결합 부위는 서열식별번호: 125에 의해 정의된 아미노산 서열 또는 그의 성숙 세포외 단편에의 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:125
MLRRRGSPGMGVHVGAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTDATLCCSFSPEP
GFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRV
RVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYQG
YPEAEVFWQDGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNPV
LQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSFSPEPGFSLAQLNLI
WQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTC
FVSIRDFGSAAVSLQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQ
DGQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAHGS
VTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVCWRKIKQSCEEENAGAEDQDGE
GEGSKTALQPLKHSDSKEDDGQEIA

[0183]

[0184] 한 측면에서, 본 개시내용은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 항원 L1CAM에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 표 3은 조합되어 L1CAM에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 일부 예시적인 서열을 열거한다.

표 3		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
특허 공개 번호 US20170306015 A1	EVQLQQSGAELVRPGALVKLS CKASGFNIKDYYMQWVKQRP EQGLEWIGWIDPENGKTVFDP KFRGKASISADTSSNTAYLQLS SLTSEDTAVYYCARWNPLAF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:133) CDR1 (SEQ ID NO:134) - FNIKDYYMQ CDR2 (SEQ ID NO:135) - WIDPENGKTVFDPKFRG CDR3 (SEQ ID NO:136) - WNPLAF	DIVMTQSQKFMSTSVGDR VSVTCKASQNVGTNVAW YQQKPGHSPKALIYSTSYR YSGVPDRFTGSGSGTDFTL TIRNVQSEDLAEYFCQQY NTYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:137) CDR1(SEQ ID NO:138) - KASQNVGTNVA CDR2 (SEQ ID NO:139) - STSYRYS CDR3 (SEQ ID NO:140) - QQYNTYPYT
특허 공개 번호 US20150344571 A1	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSRFGMHWVRQAP GKGLEWVAFISNDGSNKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCARGRAY GSGSLFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:141) CDR1 (SEQ ID NO:142) - RFGMH CDR2 (SEQ ID NO:143) - FISNDGSNKYYADSVK CDR3 (SEQ ID NO:144) - GRAYGSGSLFDP	DIQLTQSPSSLSASVGDRV TITCRASRTISIYVNWYRQ RPGKAPESLIYAASNLHSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSIGRG VVTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:145) CDR1 (SEQ ID NO:146) - RASRTISIYVN CDR2 (SEQ ID NO:147) - AASNLHS CDR3 (SEQ ID NO:148) - QQSIGRGVVT

[0185]

[0186] 대안적으로, L1CAM에 결합할 수 있는 신규 항원-결합 부위는 서열식별번호: 149에 의해 정의된 아미노산 서열 또는 그의 성숙 세포외 단편에의 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:149

MVVALRYVWPLLLCSPCLLIQIPEEYEGHHVMEPPVITEQSPRRLVVFPTDDISLKCE
ASGKPEVQFRWTRDGVHFKPKEELGVTVYQSPHSGSFTITGNNSNFAQRFQGIYRCF
ASNKLGTAMSHEIRLMAEGAPKWPKETVKPVEVEEGESVVLPCNPPPSAEPLRIYW
MNSKILHIKQDERVTMGQNGNLYFANVLTSDNHSDYICHAHFPGTRTIIQKEPIDLRV
KATNSMIDRKPRLLFPTNSSSHLVALQGQPLVLECIAEGFPTPTIKWLRPSGPMPADR
VTYQNHNKTLQLLKVGEEDDGEYRCLAENSLGSARHAYYVTVEAAPYWLHKPQSH
LYGPGETARLDCQVQGRPQPEVTWRINGIPVEELAKDQKYRIQRGALILSNVQPSDT
MVTQCEARNRHGLLLANAYIYVVQLPAKILTADNQTYMAVQGSTAYLLCKAFGAP
VPSVQWLDEDGTTVLQDERFFPYANGTLGIRDLQANDTGRYFCLAANDQNNVTIMA
NLKVKDATQITQGPRSTIEKKGSRVTFTCQASFDPSLQPSITWRGDGRDLQELGDSDK
YFIEDGRLVIHSLDYSDQGNYSCVASTELDVVESRAQLLVVGSPGPVPRLVLSDLHLL
TQSQVRVSWSPAEDHNAPIEKYDIEFEDKEMAPEKWYSLGKVPGNQTSTTLKLSPYV
HYTFRVTAINKYGPGEPSPVSETVVTPEAAPEKNPVDVKGEGNETTNMVITWKPLR
WMDWNAPQVQYRVQWRPQGTRGPWQEQIVSDPFLVVSNTSTFVPYEIKVQAVNSQ
GKGPEPQVTIGYSGEDYPQAIPELEGIEILNSSAVLVKWRPVDLAQVKGHLRGYNVT
YWREGSQRKHSKRHIHKDHVVVPANTTSVILSGLRPYSSYHLEVQAFNGRGSGPASE
FTFSTPEGVPGHPEALHLECQSNTSLLLRWQPPLSHNGVLTGYVLSYHPLDEGGKGQ
LSFNLRDPELRTHNLTDLSPHLRYRFQLQATTKEGPGEAIVREGGTMALSGISDFGNI
SATAGENYSVVSWVPKEGQCNFRFHILFKALGEEKGGASLSPQYVSYNQSSYTQWD
LQPDTDYEIHLFKERMFRHQMAVKTNGTGRVRLPPAGFATEGWFIGFVSAIILLLLVL
LILCFIKRSKGGKYSVKDKEDTQVDSEARPMKDETFGEYRSLESDNEEKAFGSSQPSL
NGDIKPLGSDDSLADYGGSVDVQFNEDGSFIGQYSGKKEKEAAGGNDSSGATSPINP
AVALE

[0187]

[0188] 한 측면에서, 본 개시내용은 자연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체 및 항원 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 표 4는 조합되어 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 일부 예시적인 서열을 열거한다.

[0189]

표 4		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
항-FLT1 (이크루쿠맙)	QAQVVESGGGVVQSGRSLRLS CAASGFAFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVIWYDGSNKYY ADSVRGRFTISRDNSENTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARDHY GSGVHHYFYYGLDVWGQGTT VTVSSA (SEQ ID NO:150) CDR1 (SEQ ID NO:151) - GFAFSSY CDR2 (SEQ ID NO:152) - WYDGSN CDR3 (SEQ ID NO:153) - DHYGSGVHHYFYYGLDV	EIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPLTFG GGTKVEIKR (SEQ ID NO:154) CDR1(SEQ ID NO:155) - QSVSSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:156) - GASSRAT CDR3 (SEQ ID NO:157) - QQYGSSPLT
항-FLT1	QVQLQQSGAELVGPGSSVKIS CKASGYAFSSYWMNWVKQR PGQGLEWIGQIYPGDGDTNYN GKFRGKVTLTADRSSSTADM QLSSLTSEDSAVYFCARDDGY EGFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:158) CDRH1: GYAFSSY (SEQ ID NO:159) CDRH2: YPGDGD (SEQ ID NO:160)	DIVMTQSQKFMSTTVGDRV SLTCKASQSVGTAVAWYQE KTGQSPKLLIYS ASNRYTGVPDRFTGSGSGT DFILTIRNMQSVDLADYFCQ QYFTYPYTFGG GTKLEIQR (SEQ ID NO:162) CDRL1: QSVGTAVA (SEQ ID NO:163) CDRL2: SASNRYT (SEQ ID NO:164)

[0190]

	CDRH3: DDGYEGFDY (SEQ ID NO:161)	CDRL3: QQYFTYPYT (SEQ ID NO:165)
KDR (아무시루맙)	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSSYSMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYYADS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARVTDAFDI WGQGTMVTVSSA (SEQ ID NO:166) CDRH1: GFTFSSY (SEQ ID NO:167) CDRH2: SSSSSY (SEQ ID NO:168) CDRH3: VTDAFDI (SEQ ID NO:169)	DIQMTQSPSSVSASIGDRVTI TCRASQGIDNWLGWYQQK PGKAPKLLIYD ASNLDTGVPSRFSGSGSGTY FTLTISSLQAEDFAVYFCQQ AKAFPPTFGG GTKVDIKG (SEQ ID NO:170) CDRL1: QGIDNWLG (SEQ ID NO:171) CDRL2: DASNLDT (SEQ ID NO:172) CDRL3: QQAKAFPPT (SEQ ID NO:173)
KDR	KVQLQQSGTELVKPGASVKVS CKASGYIFTEYIIHWVKQRSG QGLEWIGWLYPESNIIKYNEK FKDKATLTADKSSSTVYMELS RLTSEDSAVYFCTRHDGTNFD YWGQGTTLTVSSA (SEQ ID NO:174) CDRH1: GYIFTEY (SEQ ID NO:175) CDRH2: YPESNI (SEQ ID NO:176) CDRH3: HDGTNFDY (SEQ ID NO:177)	DIVLTQSPASLAVSLGQRAT ISCRASESVDSYGNSFMHW YQQKPGQPPKL LIYRASNLESGIPARFSGSGS RTDFTLTINPVEADDVATY YCQQSNEDPL TFGAGTKLELKR (SEQ ID NO:178) CDRL1: ESVDSYGNSFMH (SEQ ID NO:179) CDRL2: RASNLES (SEQ ID NO:180) CDRL3: QQSNEDPLT (SEQ ID NO:181)
TNC (테나투모맙)	EIQLQQSGPELVKPGASVKVS CKASGYAFTSYNMYWVKQSH GKSLEWIGYIDPYNGVTSYNQ KFKGKATLTVDKSSSTAYMH LNSLTSEDSAVYYCARGGGSI	DIVMTQAAPSVPVTPGESVS ISCRSSKSLLHSNGNTYLYW FLQRPGQSPQLLIYRMSNLA SGVPDRFSGSGSGTAFTLRI

	YYAMDYWGQGTSVTVSSA (SEQ ID NO:182) CDRH1: GYAFTSY (SEQ ID NO:183) CDRH2: DPYNGV (SEQ ID NO:184) CDRH3: GGGSIYYAMDY (SEQ ID NO:185)	SRVEAEDVGVYYCMQHLE YPLTFGAGTKLELKR (SEQ ID NO:186) CDRL1: KSLLHSNGNTYLY (SEQ ID NO:187) CDRL2: RMSNLAS (SEQ ID NO:188) CDRL3: MQHLEYPLT (SEQ ID NO:189)
TNC US7968685B2 (D5)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAASWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKAHNAFD YWGQGTLVTVSR (SEQ ID NO:190) CDRH1: SYAAS (SEQ ID NO:191) CDRH2: AISGSGGSTYYADSVK (SEQ ID NO:192) CDRH3: AHNAFDY (SEQ ID NO:193)	SELTQDPAVSVALGQTVRIT CQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPD RFSGSSSGNTASLTITGAQA EDEADYYCNSSVYTMPPVV FGGGTKLTVLG (SEQ ID NO:194) CDRL1: QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO:195) CDRL2: GKNNRPS (SEQ ID NO:196) CDRL3: NSSVYTMPPVV (SEQ ID NO:197)
CSPG4 (US20180072811 A1)	AEVQLVESGGGVVRPGGSLRL SCAASGFTFDDYGMSWVRQA PGKGLEWVSGINWNGGSTGY ADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGVL SRYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:198) CDRH1: GFTFDDYG (SEQ ID NO:199)	EIELTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCQQRSNWPPAFG GGTKVEIKR (SEQ ID NO:202) CDRL1: QSVSSY (SEQ ID NO:203)

[0191]

	CDRH2: INWNGGST (SEQ ID NO:200) CDRH3: ARGVLSRYFDY (SEQ ID NO:201)	CDRL2: DAS (SEQ ID NO:204) CDRL3: QQRSNWPPA (SEQ ID NO:205)
CSPG4 (US20140242083 A1 (LC007 M4-3 ML2))	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLT CTVSGGSITSGYYWNWIRQHP GKGLEWIGYITFDGSNNYNPS LKSRVTISRDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCADFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:206) CDRH1: SGYYWN (SEQ ID NO:207) CDRH2: YITFDGSNNYNPSLKS (SEQ ID NO:208) CDRH3: FDY (SEQ ID NO:209)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQGIRNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSSLHSGVP SRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCQQYSALPWTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO:210) CDRL1: RASQGIRNYLN (SEQ ID NO:211) CDRL2: YTSSLHS (SEQ ID NO:212) CDRL3: QQYSALPWT (SEQ ID NO:213)
BST1 (MEN1112 (BST1-A2-NF US20160002354 A1))	QAYLQQSGPELVKAGASVKM SCKASGYSFIEYTINWVKQ SHGKSLEWIGNIDPYYGTTYY NQMFTGKATLTVDQSSNTAY MQLKSLTSEDSAVYFCARG SAWFPYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:214) CDRH1: GYSFIEYTINW (SEQ ID NO:215) CDRH2: GNIDPYYGTTYYNQMFT (SEQ ID NO:216) CDRH3: ARGSAWFPY (SEQ ID NO:217)	DIVMSQSPAIMSASPGEKVT MTCSASSSVTYMYWYQQK PGSSPRLLIYDTSNLASGVP VRFSGSGSGTSYSLTISRME AEDTATYYCQQWSNYPLTF GAGTKLELK (SEQ ID NO:218) CDRL1: SASSSVTYMY (SEQ ID NO:219) CDRL2: DTSNLAS (SEQ ID NO:220) CDRL3: QQWSNYPLT (SEQ ID NO:221)
BST1	QVQLQQSRAELVMPGASVKM SCKTSGYTFSDYWVHWVRQR PGQGLEWIGAIDGSDTFNDYS	DIQLTQSPASLSASVGETVTI TCRASENIYSYLAWYQQKQ GKSPQLLVYNTKTLGEGVP

[0192]

[0193]

(BST1-A3 US20160002354 A1)	QKFKGRATLTVDESSSTVYMQ LSSLTSEDSAVYYCARG GLLQYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:222) CDRH1: GYTFSDYWVHW (SEQ ID NO:223) CDRH2: GAIDGSDTFNDYSQKFK (SEQ ID NO:224) CDRH3: ARGGLLQY (SEQ ID NO:225)	SRFSGSGSGTQFSLKINSLQP EDFGSYYCQHHYGTPFTFG SGTKLEIK (SEQ ID NO:226) CDRL1: RASENIYSYLA (SEQ ID NO:227) CDRL2: NTKTLGE (SEQ ID NO:228) CDRL3: QHHYGTPFT (SEQ ID NO:229)
SELP (인클라쿠맙)	EVQLVESGGGLVRPGGSLRLS CAASGFTFSNYDMHWVRQAT GKGLEWVSAITAAGDIYYPGS VKGRFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCARGRYSGS GSYYNDWFDPWGQGTLVTVS SA (SEQ ID NO:230) CDRH1: GFTFSNY (SEQ ID NO:231) CDRH2: TAAGD (SEQ ID NO:232) CDRH3: GRYSGSGSYYNDWFDP (SEQ ID NO:233)	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISSLEPE DFAVYYCQQRSNWPLTFGG GTKVEIKR (SEQ ID NO:234) CDRL1: QSVSSYLA (SEQ ID NO:235) CDRL2: DASNRAT (SEQ ID NO:236) CDRL3: QQRSNWPLT (SEQ ID NO:237)
SELP (크리잔리주맙)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKVSGYTFTSYDINWVRQAP GKGLEWMGWIYPGDGSIKYN EKFKGRVTMTVDKSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARRGEY GNYEGAMDYWGQGTLVTVSS A (SEQ ID NO:238)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASQSVDYDGHSYMN WYQQKPGKAPKLLIYAASN LESGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSDE NPLTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:242)

	CDRH1: GYTFTSY (SEQ ID NO:239) CDRH2: YPGDGS (SEQ ID NO:240) CDRH3: RGEYGNYEGAMDY (SEQ ID NO:241)	CDRL1: KASQSVDYDGHSYMN (SEQ ID NO:243) CDRL2: AASNLES (SEQ ID NO:244) CDRL3: QQSDENPLT (SEQ ID NO:245)
CD200 (사말리주맙)	QVQLQQSGSELKKPGASVKISCKASGYSFTDYIILWVRQNPGKGLEWIGHIDPYYGSSNYNLKFKGRVTITADQSTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRSKRDYFDYWGQGTTLTVSSA (SEQ ID NO:246) CDRH1: GYSFTDY (SEQ ID NO:247) CDRH2: DPYYGS (SEQ ID NO:248) CDRH3: SKRDYFDY (SEQ ID NO:249)	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKAPKLLIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYYCLQYDEFPYTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:250) CDRL1: QDINSYLS (SEQ ID NO:251) CDRL2: RANRLVD (SEQ ID NO:252) CDRL3: LQYDEFPYT (SEQ ID NO:253)
INSR (US20170037135 A1)	EVQLVETGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYSGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHEWGFGFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:254) CDRH1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:255) CDRH2: ISYSGSNK (SEQ ID NO:256) CDRH3: ARHEWGFGFDY (SEQ ID NO:257)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYGDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTEFTLKISRVEAEDVGVYFCMQGTYWPGTFGGGTKLEIKRTVAAPS (SEQ ID NO:258) CDRL1: QSLVYGDGNTY (SEQ ID NO:259) CDRL2: KVS (SEQ ID NO:260) CDRL3: MQGTYWP (SEQ ID NO:261)

[0194]

INSR (US20170114152 A1)	QVQLQQSGPELVKPGALVKIS CKASGYTFTNYDIHWVKQRP GQGLEWIGWIYPGDGSTKYNE KFKGKATLTADKSSSTAYMH LSSLTSEKSAVYFCAREWA YWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:262) CDRH1: GYTFTNYDIH (SEQ ID NO:263) CDRH2: WIYPGDGSTKYNEKFKG (SEQ ID NO:264) CDRH3: EWAY (SEQ ID NO:265)	DIQMTQSPSSLSASLGERVS LTCRASQDIGGNLYWLQQG PDGTIKRLIYATSSLDSGVP KRFSGSRSGSDYSLTISSLES EDFVDYYCLQYSSSPWTFG GGTKMEIK (SEQ ID NO:266) CDRL1: RASQDIGGNLY (SEQ ID NO:267) CDRL2: ATSSLDS (SEQ ID NO:268) CDRL3: LQYSSSPWT (SEQ ID NO:269)
ITGA6 (a6b4 WO 2008127655)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSEYTMSWVRQAP GKGLEWVSRIYSSGGHTEY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKGSG YYHYYYGMDVWGQGTTVTV SS (SEQ ID NO:270) CDRH1: EYTMS (SEQ ID NO:271) CDRH2: RIYSSGGHTEYADSVKG (SEQ ID NO:272) CDRH3: GSGYYHYYYGMDV (SEQ ID NO:273)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSYSTPITFGQG TRLEIK (SEQ ID NO:274) CDRL1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO:275) CDRL2: AASSLQS (SEQ ID NO:276) CDRL3: QQSYSTPIT (SEQ ID NO:277)
ITGA6 (인테그린 a6b4 US20160194400 A1)	CDRH1: GYYMH (SEQ ID NO:278) CDRH2: INPSGGTTRLAQKFQ (SEQ ID NO:279)	CDRL1: RASQSISTWLA (SEQ ID NO:281) CDRL2: QASTLTS (SEQ ID NO:282)

[0195]

	CDRH3: EAHSSGSYFFDY (SEQ ID NO:280)	CDRL3: QEYNSYSPWA (SEQ ID NO:283)
MELTF US20170320960 A1 (hSC57.32ss1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYRIEWVRQAP GQGLEWMGEILPRGGNTNY NEKFKGRVTFTADTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARDDG YYGRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:284) CDRH1: NYRIE (SEQ ID NO:285) CDRH2: EILPRGGNTNYNEKFKG (SEQ ID NO:286) CDRH3: DDGYYGRFAY (SEQ ID NO:287)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCQQGNTLPPTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO:288) CDRL1: RASQDISNYLN (SEQ ID NO:289) CDRL2: YTSRLHS (SEQ ID NO:290) CDRL3: QQGNTLPPT (SEQ ID NO:291)
MELTF US20170320960 A1 (hSC57.32)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYRIEWVRQAP GQGLEWMGEILPRGGNTNY NEKFKGRVTFTADTSTSTAYM ELRSLRSDDTAVYYCARDDG YYGRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:292) CDRH1: NYRIE (SEQ ID NO:293) CDRH2: EILPRGGNTNYNEKFKG (SEQ ID NO:294) CDRH3: DDGYYGRFAY (SEQ ID NO:295)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCQQGNTLPPTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO:296) CDRL1: RASQDISNYLN (SEQ ID NO:297) CDRL2: YTSRLHS (SEQ ID NO:298) CDRL3: QQGNTLPPT (SEQ ID NO:299)
SLC1A5 US20130323789 A1 (HV2LV3)	QVQLVQSGSELKKPGAPVKVS CKASGYTFSTFGMSWVRQAP GQGLKWMGWIHTYAGVPIY	DIQMTQSPSSLSASLGDRVT ITCRASQDIRNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHSGVP SRFSGSGSGTDYTLTISSLQP

[0196]

	GDDFKGRFVFSLDTSVSTAYL QISSLKAEDTAVYFCARRSDN YRYFFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:300) CDRH1: GYTFSTF (SEQ ID NO:301) CDRH2: HTYAGV (SEQ ID NO:302) CDRH3: RSDNYRYFFDY (SEQ ID NO:303)	EDFATYFCQQGHTLPPTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:304) CDRL1: RASQDIRNYLN (SEQ ID NO:305) CDRL2: YTSRLHS (SEQ ID NO:306) CDRL3: QQGHTLPPT (SEQ ID NO:307)
SLC1A5 WO2018089393 (배선화 17cl0)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLT CAVYGGSFSGYYWSWIRQPP GKGLEWIGEIHHSGGANYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARGQGKNW HYDYFDYWGQGTLVTVSSA (SEQ ID NO:308) CDRH1: GYYWS (SEQ ID NO:309) CDRH2: EIHHSGGANYNPS LKS (SEQ ID NO:310) CDRH3: GQGKNWHYDYFDY (SEQ ID NO:311)	DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSIRSWLAWYQ QKPGKAPKLLIYKASILKIG VPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQYYSYSRT FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:312) CDRL1: RASQSIRSWLA (SEQ ID NO:313) CDRL2: KASILKI (SEQ ID NO:314) CDRL3: QQYYSYSRT (SEQ ID NO:315)

[0197]

[0198] 대안적으로, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합할 수 있는 신규 항원-결합 부위는 각각 서열식별번호: 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327 또는 328에 의해 정의된 아미노산 서열에의 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다. 표 5는 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 및 SLC1A5의 예시적인 서열을 열거한다. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 316-328 중 1개 이상이 전전구단백질의 아미노산 서열이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 전전구단백질이 포유동물 세포에서 성숙 단백질로 프로세싱될 수 있다는 것을 인지할 것이다 (예를 들어, 신호 펩티드를 제거하고/거나 2개 이상의 쇄로 절단함으로써). 따라서, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합할 수 있는 신규 항원-결합 부위는 또한 각각 서열식별번호: 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327 또는 328에 의해 정의된 아미노산 서열의 성숙 세포외 단편에의 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

표 5		
항원	아미노산 서열	SEQ ID NO:
FLT1	MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQA GQTLHLQCRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCS TLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVE MYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIW DSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDV QISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRAS VRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSV NTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEV VWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSN VFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIP QPTIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESIT QRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGRNISFYIT DVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNN RTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYACRARNVY TGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVPE PQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQ KGSVESSAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLLTLFIRK MKRSSSEIKTDYLSIIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLK LGKSLGRGAFGKVVQASAFGIKKSPTCRTVAVKMLKEGATASEY KALMTELKILTHIGHHLNVVNLLGACTKQGGPLMVIVEYCKYGN LSNYLKSKRDLFFLNKDAALHMEPKKEKMEPGLEQGKKPRLDSV TSSESFASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFYKEPITMEDLISYSFQVA RGMEFLSSRKCIHRDLAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDY VRKGDTRLPLKWMAPESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGS PYPGVQMDEDFCSRLREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDCWHRDPK ERPRFAELVEKLGDLLQANVQQDGKDYIPINAILTGNSGFTYSTPA FSEDFFKESISAPKFNSGSSDDVRYVNAFKFMSLERIKTFEELLPNA TSMFDDYQGDSSTLLASPMLKRFTWTDSKPKASLKIDLRVTSKSK ESGLSDVSRPSFCHSSCGHVSEGKRRFTYDHAELERKIACCSPPPD YNSVVLYSTPPI	316
KDR	MQSKVLLAVALWLCVETRAASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKAN TTLQITCRGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEVTECSDGLFCKTLTIP KVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVV YITENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISWDSK KGFTIPSYMISYAGMVFCEAKINDESYQSIMYIVVVVGYRIYDVVL SPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLV NRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKN STFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGYPPPEIKW YKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSH VVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQYGTTQTLTCTVYAIPPPHHIH	317

[0199]

[0200]

표 5		
항원	아미노산 서열	**SEQ ID NO:**
	WYWQLEEECANEPSQAVSVTNPYPCEEWRSVEDFQGGNKIEVNK NQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKVGRGERVISFH VTRGPEITLQPDMQPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGPQPL PIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNATMFSNSTNDILIMELKNASLQD QGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQTTSIG ESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRV RKEDEGLYTCQACSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLEIIILVGTAVI AMFFWLLLVIILRTVKRANGGELKTGYLSIVMDPDELPLDEHCER LPYDASKWEFPRDRLKLGKPLGRGAFGQVIEADAFGIDKTATCRT VAVKMLKEGATHSEHRALMSELKILIHIGHHLNVVNLLGACTKPG GPLMVIVEFCKFGNLSTYLRSKRNEFVPYKTKGARFRQGKDYVG AIPVDLKRRLDSITSSQSSASSGFVEEKSLSDVEEEEAPEDLYKDFL TLEHLICYSFQVAKGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNVVKICD FGLARDIYKDPDYVRKGDARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSF GVLLWEIFSLGASPYPGVKIDEEFCRRLKEGTRMRAPDYTTPEMY QTMLDCWHGEPSQRPTFSELVEHLGNLLQANAQQDGKDYIVLPIS ETLSMEEDSGLSLPTSPVSCMEEEEVCDPKFHYDNTAGISQYLQNS KRKSRPVSVKTFEDIPLEEPEVKVIPDDNQTDSGMVLASEELKTLE DRTKLSPSFGGMVPSKSRESVASEGSNQTSGYQSGYHSDDTDTTV YSSEEAELLKLIEIGVQTGSTAQILQPDSGTTLSSPPV	
TNC	MGAMTQLLAGVFLAFLALATEGGVLKKVIRHKRQSGVNATLPEE NQPVVFNHVYNIKLPVGSQCSVDLESASGEKDLAPPSEPSESFQEH TVDGENQIVFTHRINIPRRACGCAAAPDVKELLSRLEELENLVSSL REQCTAGAGCCLQPATGRLDTRPFCSGRGNFSTEGCGCVCEPGW KGPNCSEPECPGNCHLRGRCIDGQCICDDGFTGEDCSQLACPSDCN DQGKCVNGVCICFEGYAGADCSREICPVPCSEEHGTCVDGLCVCH DGFAGDDCNKPLCLNNCYNRGRCVENECVCDEGFTGEDCSELICP NDCFDRGRCINGTCYCEEGFTGEDCGKPTCPHACHTQGRCEEGQC VCDEGFAGVDCSEKRCPADCHNRGRCVDGRCECDDGFTGADCG ELKCPNGCSGHGRCVNGQCVCDEGYTGEDCSQLRCPNDCHSRGR CVEGKCVCEQGFKGYDCSDMSCPNDCHQHGRCVNGMCVCDDG YTGEDCRDRQCPRDCSNRGLCVDGQCVCEDGFTGPDCAELSCPN DCHGQGRCVNGQCVCHEGFMGKDCKEQRCPSDCHGQGRCVDG QCICHEGFTGLDCGQHSCPSDCNNLGQCVSGRCICNEGYSGEDCS EVSPPKDLVVTEVTEETVNLAWDNEMRVTEYLVVYTPTHEGGLE MQFRVPGDQTSTIIQELEPGVEYFIRVFAILENKKSIPVSARVATYL PAPEGLKFKSIKETSVEVEWDPLDIAFETWEIIFRNMNKEDEGEITK SLRRPETSYRQTGLAPGQEYEISLHIVKNNTRGPGLKRVTTTRLDA PSQIEVKDVTDTTALITWFKPLAEIDGIELTYGIKDVPGDRTTIDLT EDENQYSIGNLKPDTEYEVSLISRRGDMSSNPAKETFTTGLDAPRN LRRVSQTDNSITLEWRNGKAAIDSYRIKYAPISGGDHAEVDVPKSQ QATTKTTLTGLRPGTEYGIGVSAVKEDKESNPATINAATELDTPKD	318

표 5		
항원	**아미노산 서열**	**SEQ ID NO:**
	LQVSETAETSLTLLWKTPLAKFDRYRLNYSLPTGQWVGVQLPRNT TSYVLRGLEPGQEYNVLLTAEKGRHKSKPARVKASTEQAPELENL TVTEVGWDGLRLNWTAADQAYEHFIIQVQEANKVEAARNLTVPG SLRAVDIPGLKAATPYTVSIYGVIQGYRTPVLSAEASTGETPNLGE VVVAEVGWDALKLNWTAPEGAYEYFFIQVQEADTVEAAQNLTV PGGLRSTDLPGLKAATHYTITIRGVTQDFSTTPLSVEVLTEEVPDM GNLTVTEVSWDALRLNWTTPDGTYDQFTIQVQEADQVEEAHNLT VPGSLRSMEIPGLRAGTPYTVTLHGEVRGHSTRPLAVEVVTEDLP QLGDLAVSEVGWDGLRLNWTAADNAYEHFVIQVQEVNKVEAAQ NLTLPGSLRAVDIPGLEAATPYRVSIYGVIRGYRTPVLSAEASTAK EPEIGNLNVSDITPESFNLSWMATDGIFETFTIEIIDSNRLLETVEYNI SGAERTAHISGLPPSTDFIVYLSGLAPSIRTKTISATATTEALPLLEN LTISDINPYGFTVSWMASENAFDSFLVTVVDSGKLLDPQEFTLSGT QRKLELRGLITGIGYEVMVSGFTQGHQTKPLRAEIVTEAEPEVDNL LVSDATPDGFRLSWTADEGVFDNFVLKIRDTKKQSEPLEITLLAPE RTRDITGLREATEYEIELYGISKGRRSQTVSAIATTAMGSPKEVIFS DITENSATVSWRAPTAQVESFRITYVPITGGTPSMVTVDGTKTQTR LVKLIPGVEYLVSIIAMKGFEESEPVSGSFTTALDGPSGLVTANITD SEALARWQPAIATVDSYVISYTGEKVPEITRTVSGNTVEYALTDLE PATEYTLRIFAEKGPQKSSTITAKFTTDLDSPRDLTATEVQSETALL TWRPPRASVTGYLLVYESVDGTVKEVIVGPDTTSYSLADLSPSTH YTAKIQALNGPLRSNMIQTIFTTIGLLYPFPKDCSQAMLNGDTTSG LYTIYLNGDKAEALEVFCDMTSDGGGWIVFLRRKNGRENFYQNW KAYAAGFGDRREEFWLGLDNLNKITAQGQYELRVDLRDHGETAF AVYDKFSVGDAKTRYKLKVEGYSGTAGDSMAYHNGRSFSTFDK DTDSAITNCALSYKGAFWYRNCHRVNLMGRYGDNNHSQGVNWF HWKGHEHSIQFAEMKLRPSNFRNLEGRRKRA	
TNN	MSLQEMFRFPMGLLLGSVLLVASAPATLEPPGCSNKEQQVTVSHT YKIDVPKSALVQVDADPQPLSDDGASLLALGEAREEQNIIFRHNIR LQTPQKDCELAGSVQDLLARVKKLEEEMVEMKEQCSAQRCCQG VTDLSRHCSGHGTFSLETCSCHCEEGREGPACERLACPGACSGHG RCVDGRCLCHEPYVGADCGYPACPENCSGHGECVRGVCQCHEDF MSEDCSEKRCPGDCSGHGFCDTGECYCEEGFTGLDCAQVVTPQG LQLLKNTEDSLLVSWEPSSQVDHYLLSYYPLGKELSGKQIQVPKE QHSYEILGLLPGTKYIVTLRNVKNEVSSSPQHLLATTDLAVLGTA WVTDETENSLDVEWENPSTEVDYYKLRYGPMTGQEVAEVTVPKS SDPKSRYDITGLHPGTEYKITVVPMRGELEGKPILLNGRTEIDSPTN VVTDRVTEDTATVSWDPVQAVIDKYVVRYTSADGDTKEMAVHK DESSTVLTGLKPGEAYKVYVWAERGNQGSKKADTNALTEIDSPA NLVTDRVTENTATISWDPVQATIDKYVVRYTSADDQETREVLVG KEQSSTVLTGLRPGVEYTVHVWAQKGDRESKKADTNAPTDIDSP KNLVTDRVTENMATVSWDPVQAAIDKYVVRYTSAGGETREVPV	319

[0201]

[0202]

표 5		
항원	아미노산 서열	**SEQ ID NO:**
	GKEQSSTVLTGLRPGMEYMVHVWAQKGDQESKKADTKAQTDID SPQNLVTDRVTENMATVSWDPVRATIDRYVVRYTSAKDGETREV PVGKEQSSTVLTGLRPGVEYTVHVWAQKGAQESKKADTKAQTDI DSPQNLVTDWVTENTATVSWDPVQATIDRYVVHYTSANGETREV PVGKEQSSTVLTGLRPGMEYTVHVWAQKGNQESKKADTKAQTEI DGPKNLVTDWVTENMATVSWDPVQATIDKYMVRYTSADGETRE VPVGKEHSSTVLTGLRPGMEYMVHVWAQKGAQESKKADTKAQT ELDPPRNLRPSAVTQSGGILTWTPPSAQIHGYILTYQFPDGTVKEM QLGREDQRFALQGLEQGATYPVSLVAFKGGRRSRNVSTTLSTVGA RFPHPSDCSQVQQNSNAASGLYTIYLHGDASRPLQVYCDMETDG GGWIVFQRRNTGQLDFFKRWRSYVEGFGDPMKEFWLGLDKLHN LTTGTPARYEVRVDLQTANESAYAIYDFFQVASSKERYKLTVGKY RGTAGDALTYHNGWKFTTFDRDNDIALSNCALTHHGGWWYKNC HLANPNGRYGETKHSEGVNWEPWKGHEFSIPYVELKIRPHGYSRE PVLGRKKRTLRGRLRTF	
CSPG4	MQSGPRPPLPAPGLALALTLTMLARLASAASFFGENHLEVPVATA LTDIDLQLQFSTSQPEALLLLAAGPADHLLLQLYSGRLQVRLVLGQ EELRLQTPAETLLSDSIPHTVVLTVVEGWATLSVDGFLNASSAVPG APLEVPYGLFVGGTGTLGLPYLRGTSRPLRGCLHAATLNGRSLLR PLTPDVHEGCAEEFSASDDVALGFSGPHSLAAFPAWGTQDEGTLE FTLTTQSRQAPLAFQAGGRRGDFIYVDIFEGHLRAVVEKGQGTVL LHNSVPVADGQPHEVSVHINAHRLEISVDQYPTHTSNRGVLSYLEP RGSLLLGGLDAEASRHLQEHRLGLTPEATNASLLGCMEDLSVNGQ RRGLREALLTRNMAAGCRLEEEEYEDDAYGHYEAFSTLAPEAWP AMELPEPCVPEPGLPPVFANFTQLLTISPLVVAEGGTAWLEWRHV QPTLDLMEAELRKSQVLFSVTRGARHGELELDIPGAQARKMFTLL DVVNRKARFIHDGSEDTSDQLVLEVSVTARVPMPSCLRRGQTYLL PIQVNPVNDPPHIIFPHGSLMVILEHTQKPLGPEVFQAYDPDSACEG LTFQVLGTSSGLPVERRDQPGEPATEFSCRELEAGSLVYVHRGGPA QDLTFRVSDGLQASPPATLKVVAIRPAIQIHRSTGLRLAQGSAMPIL PANLSVETNAVGQDVSVLFRVTGALQFGELQKQGAGGVEGAEW WATQAFHQRDVEQGRVRYLSTDPQHHAYDTVENLALEVQVGQEI LSNLSFPVTIQRATVWMLRLEPLHTQNTQQETLTTAHLEATLEEA GPSPPTFHYEVVQAPRKGNLQLQGTRLSDGQGFTQDDIQAGRVTY GATARASEAVEDTFRFRVTAPPYFSPLYTFPIHIGGDPDAPVLTNV LLVVPEGGEGVLSADHLFVKSLNSASYLYEVMERPRHGRLAWRG TQDKTTMVTSFTNEDLLRGRLVYQHDDSETTEDDIPFVATRQGES SGDMAWEEVRGVFRVAIQPVNDHAPVQTISRIFHVARGGRRLLTT DDVAFSDADSGFADAQLVLTRKDLLFGSIVAVDEPTRPIYRFTQED LRKRRVLFVHSGADRGWIQLQVSDGQHQATALLEVQASEPYLRV ANGSSLVVPQGGQGTIDTAVLHLDTNLDIRSGDEVHYHVTAGPR WGQLVRAGQPATAFSQQDLLDGAVLYSHNGSLSPRDTMAFSVEA	320

[0203]

표 5		
항원	아미노산 서열	**SEQ ID NO:**
	GPVHTDATLQVTIALEGPLAPLKLVRHKKIYVFQGEAAEIRRDQLE AAQEAVPPADIVFSVKSPPSAGYLVMVSRGALADEPPSLDPVQSFS QEAVDTGRVLYLHSRPEAWSDAFSLDVASGLGAPLEGVLVELEV LPAAIPLEAQNFSVPEGGSLTLAPPLLRVSGPYFPTLLGLSLQVLEP PQHGALQKEDGPQARTLSAFSWRMVEEQLIRYVHDGSETLTDSFV LMANASEMDRQSHPVAFTVTVLPVNDQPPILTTNTGLQMWEGAT APIPAEALRSTDGDSGSEDLVYTIEQPSNGRVVLRGAPGTEVRSFT QAQLDGGLVLFSHRGTLDGGFRFRLSDGEHTSPGHFFRVTAQKQV LLSLKGSQTLTVCPGSVQPLSSQTLRASSSAGTDPQLLLYRVVRGP QLGRLFHAQQDSTGEALVNFTQAEVYAGNILYEHEMPPEPFWEA HDTLELQLSSPPARDVAATLAVAVSFEAACPQRPSHLWKNKGLW VPEGQRARITVAALDASNLLASVPSPQRSEHDVLFQVTQFPSRGQL LVSEEPLHAGQPHFLQSQLAAGQLVYAHGGGGTQQDGFHFRAHL QGPAGASVAGPQTSEAFAITVRDVNERPPQPQASVPLRLTRGSRAP ISRAQLSVVDPDSAPGEIEYEVQRAPHNGFLSLVGGGLGPVTRFTQ ADVDSGRLAFVANGSSVAGIFQLSMSDGASPPLPMSLAVDILPSAI EVQLRAPLEVPQALGRSSLSQQQLRVVSDREEPEAAYRLIQGPQY GHLLVGGRPTSAFSQFQIDQGEVVFAFTNFSSSHDHFRVLALARG VNASAVVNVTVRALLHVWAGGPWPQGATLRLDPTVLDAGELAN RTGSVPRFRLLEGPRHGRVVRVPRARTEPGGSQLVEQFTQQDLED GRLGLEVGRPEGRAPGPAGDSLTLELWAQGVPPAVASLDFATEPY NAARPYSVALLSVPEAARTEAGKPESSTPTGEPGPMASSPEPAVAK GGFLSFLEANMFSVIIPMCLVLLLLALILPLLFYLRKRNKTGKHDV QVLTAKPRNGLAGDTETFRKVEPGQAIPLTAVPGQGPPPGGQPDP ELLQFCRTPNPALKNGQYWV	
BST1	MAAQGCAASRLLQLLLQLLLLLLLLAAGGARARWRGEGTSAHLR DIFLGRCAEYRALLSPEQRNKNCTAIWEAFKVALDKDPCSVLPSD YDLFINLSRHSIPRDKSLFWENSHLLVNSFADNTRRFMPLSDVLYG RVADFLSWCRQKNDSGLDYQSCPTSEDCENNPVDSFWKRASIQYS KDSSGVIHVMLNGSEPTGAYPIKGFFADYEIPNLQKEKITRIEIWV MHEIGGPNVESCGEGSMKVLEKRLKDMGFQYSCINDYRPVKLLQ CVDHSTHPDCALKSAAAATQRKAPSLYTEQRAGLIIPLFLVLASRT QL	321
SELP	MANCQIAILYQRFQRVVFGISQLLCFSALISELTNQKEVAAWTYHY STKAYSWNISRKYCQNRYTDLVAIQNKNEIDYLNKVLPYYSSYY WIGIRKNNKTWTWVGTKKALTNEAENWADNEPNNKRNNEDCVE IYIKSPSAPGKWNDEHCLKKKHALCYTASCQDMSCSKQGECLETI GNYTCSCYPGFYGPECEYVRECGELELPQHVLMNCSHPLGNFSFN SQCSFHCTDGYQVNGPSKLECLASGIWTNKPPQCLAAQCPPLKIPE RGNMTCLHSAKAFQHQSSCSFSCEEGFALVGPEVVQCTASGVWT APAPVCKAVQCQHLEAPSEGTMDCVHPLTAFAYGSSCKFECQPG YRVRGLDMLRCIDSGHWSAPLPTCEAISCEPLESPVHGSMDCSPSL	322

[0204]

표 5		
항원	아미노산 서열	**SEQ ID NO:**
	RAFQYDTNCSFRCAEGFMLRGADIVRCDNLGQWTAPAPVCQALQ CQDLPVPNEARVNCSHPFGAFRYQSVCSFTCNEGLLLVGASVLQC LATGNWNSVPPECQAIPCTPLLSPQNGTMTCVQPLGSSSYKSTCQF ICDEGYSLSGPERLDCTRSGRWTDSPPMCEAIKCPELFAPEQGSLD CSDTRGEFNVGSTCHFSCDNGFKLEGPNNVECTTSGRWSATPPTC KGIASLPTPGLQCPALTTPGQGTMYCRHHPGTFGFNTTCYFGCNA GFTLIGDSTLSCRPSGQWTAVTPACRAVKCSELHVNKPIAMNCSN LWGNFSYGSICSFHCLEGQLLNGSAQTACQENGHWSTTVPTCQA GPLTIQEALTYFGGAVASTIGLIMGGTLLALLRKRFRQKDDGKCPL NPHSHLGTYGVFTNAAFDPSP	
CD200	MERLVIRMPFSHLSTYSLVWVMAAVVLCTAQVQVVTQDEREQLY TPASLKCSLQNAQEALIVTWQKKKAVSPENMVTFSENHGVVIQPA YKDKINITQLGLQNSTITFWNITLEDEGCYMCLFNTFGFGKISGTA CLTVYVQPIVSLHYKFSEDHLNITCSATARPAPMVFWKVPRSGIEN STVTLSHPNGTTSVTSILHIKDPKNQVGKEVICQVLHLGTVTDFKQ TVNKGYWFSVPLLLSIVSLVILLVLISILLYWKRHRNQDRGELSQG VQKMT	323
INSR	MATGGRRGAAAAPLLVAVAALLLGAAGHLYPGEVCPGMDIRNN LTRLHELENCSVIEGHLQILLMFKTRPEDFRDLSFPKLIMITDYLLL FRVYGLESLKDLFPNLTVIRGSRLFFNYALVIFEMVHLKELGLYNL MNITRGSVRIEKNNELCYLATIDWSRILDSVEDNYIVLNKDDNEEC GDICPGTAKGKTNCPATVINGQFVERCWTHSHCQKVCPTICKSHG CTAEGLCCHSECLGNCSQPDDPTKCVACRNFYLDGRCVETCPPPY YHFQDWRCVNFSFCQDLHHKCKNSRRQGCHQYVIHNNKCIPECP SGYTMNSSNLLCTPCLGPCPKVCHLLEGEKTIDSVTSAQELRGCTV INGSLIINIRGGNNLAAELEANLGLIEEISGYLKIRRSYALVSLSFFR KLRLIRGETLEIGNYSFYALDNQNLRQLWDWSKHNLTITQGKLFF HYNPKLCLSEIHKMEEVSGTKGRQERNDIALKTNGDQASCENELL KFSYIRTSFDKILLRWEPYWPPDFRDLLGFMLFYKEAPYQNVTEFD GQDACGSNSWTVVDIDPPLRSNDPKSQNHPGWLMRGLKPWTQY AIFVKTLVTFSDERRTYGAKSDIIYVQTDATNPSVPLDPISVSNSS QIILKWKPPSDPNGNITHYLVFWERQAEDSELFELDYCLKGLKLPS RTWSPPFESEDSQKHNQSEYEDSAGECCSCPKTDSQILKELEESSFR KTFEDYLHNVVFVPRKTSSGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGNVTVAV PTVAAFPNTSSTSVPTSPEEHRPFEKVVNKESLVISGLRHFTGYRIE LQACNQDTPEERCSVAAYVSARTMPEAKADDIVGPVTHEIFENNV VHLMWQEPKEPNGLIVLYEVSYRRYGDEELHLCVSRKHFALERG CRLRGLSPGNYSVRIRATSLAGNGSWTEPTYFYVTDYLDVPSNIA KIIIGPLIFVFLFSVVIGSIYLFLRKRQPDGPLGPLYASSNPEYLSASD VFPCSVYVPDEWEVSREKITLLRELGQGSFGMVYEGNARDIIKGE AETRVAVKTVNESASLRERIEFLNEASVMKGFTCHHVVRLLGVVS KGQPTLVVMELMAHGDLKSYLRSLRPEAENNPGRPPPTLQEMIQ	

[0205]

표 5		
항원	아미노산 서열	SEQ ID NO:
	MAAEIADGMAYLNAKKFVHRDLAARNCMVAHDFTVKIGDFGMT RDIYETDYYRKGGKGLLPVRWMAPESLKDGVFTTSSDMWSFGVV LWEITSLAEQPYQGLSNEQVLKFVMDGGYLDQPDNCPERVTDLM RMCWQFNPKMRPTFLEIVNLLKDDLHPSFPEVSFFHSEENKAPESE ELEMEFEDMENVPLDRSSHCQREEAGGRDGGSSLGFKRSYEEHIP YTHMNGGKKNGRILTLPRSNPS	
ITGA6	MAAAGQLCLLYLSAGLLSRLGAAFNLDTREDNVIRKYGDPGSLFG FSLAMHWQLQPEDKRLLLVGAPRAEALPLQRANRTGGLYSCDIT ARGPCTRIEFDNDADPTSESKEDQWMGVTVQSQGPGGKVVTCAH RYEKRQHVNTKQESRDIFGRCYVLSQNLRIEDDMDGGDWSFCDG RLRGHEKFGSCQQGVAATFTKDFHYIVFGAPGTYNWKGIVRVEQ KNNTFFDMNIFEDGPYEVGGETEHDESLVPVPANSYLGLLFLTSVS YTDPDQFVYKTRPPREQPDTFPDVMMNSYLGFSLDSGKGIVSKDE ITFVSGAPRANHSGAVVLLKRDMKSAHLLPEHIFDGEGLASSFGY DVAVVDLNKDGWQDIVIGAPQYFDRDGEVGGAVYVYMNQQGR WNNVKPIRLNGTKDSMFGIAVKNIGDINQDGYPDIAVGAPYDDLG KVFIYHGSANGINTKPTQVLKGISPYFGYSIAGNMDLDRNSYPDVA VGSLSDSVTIFRSRPVINIQKTITVTPNRIDLRQKTACGAPSGICLQV KSCFEYTANPAGYNPSISIVGTLEAEKERRKSGLSSRVQFRNQGSE PKYTQELTLKRQKQKVCMEETLWLQDNIRDKLRPIPITASVEIQEP SSRRRVNSLPEVLPILNSDEPKTAHIDVHFLKEGCGDDNVCNSNLK LEYKFCTREGNQDKFSYLPIQKGVPELVLKDQKDIALEITVTNSPS NPRNPTKDGDDAHEAKLIATFPDTLTYSAYRELRAFPEKQLSCVA NQNGSQADCELGNPFKRNSNVTFYLVLSTTEVTFDTPDLDINLKLE TTSNQDNLAPITAKAKVVIELLLSVSGVAKPSQVYFGGTVVGEQA MKSEDEVGSLIEYEFRVINLGKPLTNLGTATLNIQWPKEISNGKWL LYLVKVESKGLEKVTCEPQKEINSLNLTESHNSRKKREITEKQIDD NRKFSLFAERKYQTLNCSVNVNCVNIRCPLRGLDSKASLILRSRLW NSTFLEEYSKLNYLDILMRAFIDVTAAAENIRLPNAGTQVRVTVFP SKTVAQYSGVPWWIILVAILAGILMLALLVFILWKCGFFKRSRYD DSVPRYHAVRIRKEEREIKDEKYIDNLEKKQWITKWNENESYS	325
MELTF	MRGPSGALWLLLALRTVLGGMEVRWCATSDPEQHKCGNMSEAF REAGIQPSLLCVRGTSADHCVQLIAAQEADAITLDGGAIYEAGKEH GLKPVVGEVYDQEVGTSYYAVAVVRRSSHVTIDTLKGVKSCHTGI NRTVGWNVPVGYLVESGRLSVMGCDVLKAVSDYFGGSCVPGAG ETSYSESLCRLCRGDSSGEGVCDKSPLERYYDYSGAFRCLAEGAG DVAFVKHSTVLENTDGKTLPSWGQALLSQDFELLCRDGSRADVT EWRQCHLARVPAHAVVVRADTDGGLIFRLLNEGQRLFSHEGSSFQ MFSSEAYGQKDLLFKDSTSELVPIATQTYEAWLGHEYLHAMKGL LCDPNRLPPYLRWCVLSTPEIQKCGDMAVAFRRQRLKPEIQCVSA KSPQHCMERIQAEQVDAVTLSGEDIYTAGKTYGLVPAAGEHYAPE DSSNSYYVVAVVRRDSSHAFTLDELRGKRSCHAGFGSPAGWDVP	326

표 5		
항원	**아미노산 서열**	**SEQ ID NO:**
	VGALIQRGFIRPKDCDVLTAVSEFFNASCVPVNNPKNYPSSLCALC VGDEQGRNKCVGNSQERYYGYRGAFRCLVENAGDVAFVRHTTV FDNTNGHNSEPWAAELRSEDYELLCPNGARAEVSQFAACNLAQIP PHAVMVRPDTNIFTVYGLLDKAQDLFGDDHNKNGFKMFDSSNYH GQDLLFKDATVRAVPVGEKTTYRGWLGLDYVAALEGMSSQQCS GAAAPAPGAPLLPLLLPALAARLLPPAL	
PECAM1	MQPRWAQGATMWLGVLLTLLLCSSLEGQENSFTINSVDMKSLPD WTVQNGKNLTLQCFADVSTTSHVKPQHQMLFYKDDVLFYNISSM KSTESYFIPEVRIYDSGTYKCTVIVNNKEKTTAEYQVLVEGVPSPR VTLDKKEAIQGGIVRVNCSVPEEKAPIHFTIEKLELNEKMVKLKRE KNSRDQNFVILEFPVEEQDRVLSFRCQARIISGIHMQTSESTKSELV TVTESFSTPKFHISPTGMIMEGAQLHIKCTIQVTHLAQEFPEIIIQKD KAIVAHNRHGNKAVYSVMAMVEHSGNYTCKVESSRISKVSSIVV NITELFSKPELESSFTHLDQGERLNLSCSIPGAPPANFTIQKEDTIVS QTQDFTKIASKSDSGTYICTAGIDKVVKKSNTVQIVVCEMLSQPRI SYDAQFEVIKGQTIEVRCESISGTLPISYQLLKTSKVLENSTKNSND PAVFKDNPTEDVEYQCVADNCHSHAKMLSEVLRVKVIAPVDEVQ ISILSSKVVESGEDIVLQCAVNEGSGPITYKFYREKEGKPFYQMTSN ATQAFWTKQKASKEQEGEYYCTAFNRANHASSVPRSKILTVRVIL APWKKGLIAVVIIGVIIALLIIAAKCYFLRKAKAKQMPVEMSRPAV PLLNSNNEKMSDPNMEANSHYGHNDDVRNHAMKPINDNKEPLNS DVQYTEVQVSSAESHKDLGKKDTETVYSEVRKAVPDAVESRYSR TEGSLDGT	327
SLC1A5	MVADPPRDSKGLAAAEPTANGGLALASIEDQGAAAGGYCGSRDQ VRRCLRANLLVLLTVVAVVAGVALGLGVSGAGGALALGPERLSA FVFPGELLLRLLRMIILPLVVCSLIGGAASLDPGALGRLGAWALLF FLVTTLLASALGVGLALALQPGAASAAINASVGAAGSAENAPSKE VLDSFLDLARNIFPSNLVSAAFRSYSTTYEERNITGTRVKVPVGQE VEGMNILGLVVFAIVFGVALRKLGPEGELLIRFFNSFNEATMVLVS WIMWYAPVGIMFLVAGKIVEMEDVGLLFARLGKYILCCLLGHAIH GLLVLPLIYFLFTRKNPYRFLWGIVTPLATAFGTSSSSATLPLMMK CVEENNGVAKHISRFILPIGATVNMDGAALFQCVAAVFIAQLSQQS LDFVKIITILVTATASSVGAAGIPAGGVLTLAIILEAVNLPVDHISLIL AVDWLVDRSCTVLNVEGDALGAGLLQNYVDRTESRSTEPELIQV KSELPLDPLPVPTEEGNPLLKHYRGPAGDATVASEKESVM	328

[0206]

[0207] Fc 도메인 내에서, CD16 결합은 힌지 영역 및 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1 내에서, CD16과의 상호작용은 주로 CH2 도메인 내의 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239 및 탄수화물 잔기 N-아세틸-D-글루코사민에 집중된다 (문헌 [Sondermann et al., Nature, 406 (6793):267-273] 참조). 공지된 도메인을 기반으로 하여, 돌연변이는, 예컨대 파지-디스플레이된 라이브러리 또는 효모 표면-디스플레이된 cDNA 라이브러리를 사용함으로써 CD16에 대한 결합 친화도를 증진시키거나 감소시키기 위해 선택될 수 있거나, 또는 상호작용의 공지된 3차원 구조를 기반으로 하여 설계될 수 있다.

[0208] 이종이량체 항체 중쇄의 조립체는 동일한 세포에서 2개의 상이한 항체 중쇄 서열을 발현시킴으로써 달성될 수 있으며, 이는 각각의 항체 중쇄의 동종이량체의 조립체뿐만 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 US14/830336에 제시된 바와 같이 각각의 항체 중쇄 불변 영역의 CH3 도메인에 상이한 돌연변이를 포함시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 인간 IgG1을 기반으로 CH3 도메인에서 이루어질 수 있고, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 내에 특유의 아미노산 치환 쌍을 포함시키는 것은 이들 2개의 쇄가 서로 선택적으로 이종이량체화하는 것을 가능하게 한다. 하기 예시된 아미노산 치환의 위치는 모두 카바트에서와 같이 EU 인덱스에 따라 넘버링된다.

[0209] 한 시나리오에서, 제1 폴리펩티드 내의 아미노산 치환은 원래의 아미노산을 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 또는 트립토판 (W)으로부터 선택된 더 큰 아미노산으로 대체하고, 제2 폴리펩티드 내의 적어도 1개의 아미노산 치환은 원래의 아미노산(들)을 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T) 또는 발린 (V)으로부터 선택된 더 작은 아미노산(들)으로 대체하고, 이로써 더 큰 아미노산 치환 (융기부)이 더 작은 아미노산 치환 (공동)의 표

면 내로 피팅된다. 예를 들어, 하나의 폴리펩티드는 T366W 치환을 포함할 수 있고, 다른 것은 T366S, L368A 및 Y407V를 포함한 3개의 치환을 포함할 수 있다.

[0210] 본 발명의 항체 중쇄 가변 도메인은 임의로 항체 불변 영역, 예컨대 CH1 도메인이 있거나 없이 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 IgG 불변 영역에 대해 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 영역에 대해 적어도 90% 동일하다. 일부 다른 실시양태에서, 상기 불변 영역의 아미노산 서열은 또 다른 포유동물, 예컨대 토끼, 개, 고양이, 마우스 또는 말로부터의 항체 불변 영역에 대해 적어도 90% 동일하다. 인간 IgG1 불변 영역과 비교하여 상기 불변 영역 내로 1개 이상의 돌연변이가, 예를 들어 Q347, Y349, L351, S354, Q352, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및/또는 K439에서 포함될 수 있다. 예시적인 치환은, 예를 들어 Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, Q347R, 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, F405L, Y407A, Y407I , Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D 및 K439E를 포함한다.

[0211] 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 CH1 내로 포함될 수 있는 돌연변이는 아미노산 V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 및/또는 V173에서의 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 Cκ 내로 포함될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174 및/또는 T164에서의 것일 수 있다.

[0212] 대안적으로, 아미노산 치환은 하기 표 6에 제시된 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

[0213]

표 6		
	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

[0214] 대안적으로, 아미노산 치환은 하기 표 7에 제시된 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 7		
	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

[0215]

[0216] 대안적으로, 아미노산 치환은 하기 표 8에 제시된 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 8		
	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

[0217]

[0218] 대안적으로, 각각의 폴리펩티드 쇄 내의 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 9로부터 선택될 수 있다.

표 9	
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

[0219]

[0220] 대안적으로, 적어도 1개의 아미노산 치환은 하기 표 10의 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 여기서 제1 폴리펩티드 칼럼에 나타낸 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 하전된 아미노산에 의해 대체되고, 제2 폴리펩티드 칼럼에 나타낸 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 하전된 아미노산에 의해 대체된다.

표 10	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
K392, K370, K409, 또는 K439	D399, E356, 또는 E357

[0221]

[0222] 대안적으로, 적어도 1개의 아미노산 치환은 하기 표 11의 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 여기서 제1 폴리펩티드 칼럼에 나타낸 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 하전된 아미노산에 의해 대체되고, 제2 폴리펩티드 칼럼에 나타낸 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 하전된 아미노산에 의해 대체된다.

표 11	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
D399, E356, 또는 E357	K409, K439, K370, 또는 K392

[0223]

[0224] 대안적으로, 아미노산 치환은 하기 표 12의 세트로부터 선택될 수 있다.

표 12	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V	T350V, T366L, K392L, 및 T394W

[0225]

[0226] 대안적으로 또는 추가로, 이종다량체 단백질의 구조적 안정성은 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇄 상에 S354C 및 반대쪽 폴리펩티드 쇄 상에 Y349C를 도입함으로써 증가될 수 있으며, 이는 2개의 폴리펩티드의 계면 내에 인공적인 디술피드 가교를 형성한다.

[0227] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 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 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0228] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0229] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 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 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0230] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 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 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0231] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 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 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0232] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0233] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347, Y349, K360 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0234] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, K360, Q347 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0235] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이

루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0236] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0237] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 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 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0238] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0239] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 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.

[0240] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 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.

[0241] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0242] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Q347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0243] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 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.

[0244] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 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.

[0245] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 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.

[0246] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 하나의 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.

[0247] 예시적인 다중-특이적 결합 단백질

[0248] 본 개시내용의 TriNKET는 A49MI-F3'-TriNKET-에노블리투주맙이며, 이의 서열은 하기에 제공된다 (CDR (코티아 넘버링)은 밑줄표시됨).

[0249] A49MI-F3'-TriNKET-에노블리투주맙은 Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결된, B7-H3에 결합하는 에노블리투주맙으로부터 유래된 단일쇄 가변 단편 (scFv) (서열식별번호: 329) (scFv-Fc 폴리펩티드의 서열은 서열식별번호: 330에 의해 나타내어짐); 및 중쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 351) 및 CH1 도메인을 포함하는

중쇄 부분 및 경쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 경쇄 부분을 포함하는, A49MI로부터 유래된 NKG2D-결합 Fab 단편을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인에 연결되고, CH1 도메인은 B7-H3 결합 scFv에 연결된 Fc 도메인과 이량체를 형성하는 Fc 도메인에 연결된다.

[0250] B7-H3-결합 scFv는 $(G_4S)_4$ 링커로 에노블리투주맙의 경쇄 가변 도메인에 연결된 에노블리투주맙의 중쇄 가변 도메인을 포함한다. scFv (서열식별번호: 329)의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인은 VL-$(G4S)_4$-VH로서 연결되고; VL 및 VH는 각각 Q100C 및 G44C 치환의 결과로서 100VL - 44VH S-S 가교를 함유한다. 하기 서열식별번호: 329 및 서열식별번호: 330의 아미노산 서열에서, 시스테인 잔기는 볼드체-이탤릭체-밑줄표시되고, $(G_4S)_4$ 링커 (GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS, 서열식별번호: 126)는 볼드체-밑줄표시된다.

에노블리투주맙 scFv

**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC<u>KASQNVDTNVA</u>WYQQKPGKAPKALIY<u>SASYRYS</u>G
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC<u>QQYNNYPFTF</u>G<u>C</u>GTKLEIK<u>GGGGSGG
GGSGGGGSGGGGS</u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<u>GFTFSSFG</u>MHWVRQAPG
K<u>C</u>LEWVAYI<u>SSDSSA</u>IYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC<u>GR
GRENIYYGSRLDY</u>WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:329)**

[0251]

[0252] 서열식별번호: 330은 Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결된 B7-H3-결합 scFv의 전체 서열 (scFv-Fc)을 나타낸다. scFv에 연결된 Fc 도메인은 Q347R, D399V 및 F405T 치환을 포함하며, 이는 하기 서열에서 볼드체-밑줄표시된다. 이러한 Fc 도메인은 추가로 S354C 치환을 포함하며, 이는 볼드체-이탤릭체-밑줄표시된다.

에노블리투주맙 scFv-Fc

**DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC<u>KASQNVDTNVA</u>WYQQKPGKAPKALIY<u>SASYRYS</u>G
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC<u>QQYNNYPFTF</u>G<u>C</u>GTKLEIK<u>GGGGSGG
GGSGGGGSGGGGS</u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS<u>GFTFSSFG</u>MHWVRQAPG
K<u>C</u>LEWVAYI<u>SSDSSA</u>IYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYC<u>GR
GRENIYYGSRLDY</u>WGQGTTVTVSS
AS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREP<u>R</u>VYTLPP<u>C</u>RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVL<u>V</u>SDGSF<u>T</u>LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:330)**

[0253]

[0254] 서열식별번호: 331은 Fc 도메인에 연결된, NKG2D-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 351) 및 CH1 도메인을 포함하는, A49MI로부터 유래된 Fab 단편의 중쇄 부분을 나타낸다. 서열식별번호: 331에서의 Fc 도메인은 CH3 도메인 내에 Y349C 치환을 포함하며, 이는 B7-H3-결합 scFv에 연결된 Fc (서열식별번호: 330) 상의 S354C 치환과 디술피드 결합을 형성한다. 서열식별번호: 331에서, Fc 도메인은 또한 K360E 및 K409W 치환을 포함한다.

A49MI V_H

**EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS<u>GFTFSSY</u>SMNWVRQAPGKGLEWVSSI<u>SSSSSYI</u>
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<u>GAPIGAAAGWFDP</u>WG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO:351)**

A49MI V_H-CH1-Fc

**EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS<u>GFTFSSY</u>SMNWVRQAPGKGLEWVSSI<u>SSSSSYI</u>
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<u>GAPIGAAAGWFDP</u>WG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQV<u>C</u>TLPPSRDELT<u>E</u>NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYS<u>W</u>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:331)**

[0255]

[0256] 서열식별번호: 332는 A49MI로부터 유래된 Fab 단편의 경쇄 부분을 나타내고, 상기 서열은 NKG2D-결합 부위의 경쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함한다.

A49MI V_L

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 86)

A49MI V_L-CL

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGVSFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO:332)

[0257]

[0258] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 TriNKET는, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인이 Q347R, D399V 및 F405T의 치환을 포함하고, 에노블리투주맙 scFv에 연결된 Fc 도메인이 이종이량체를 형성하기 위한 매칭되는 치환 K360E 및 K409W를 포함하는 것을 제외하고는, A49MI-F3'-TriNKET-에노블리투주맙과 동일하다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 TriNKET는, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인이 CH3 도메인에 S354C 치환을 포함하고, 에노블리투주맙 scFv에 연결된 Fc 도메인이 디술피드 결합을 형성하기 위한 CH3 도메인 내의 매칭되는 Y349C 치환을 포함하는 것을 제외하고는, A49MI-F3'-TriNKET-에노블리투주맙과 동일하다.

[0259] 본 개시내용의 또 다른 TriNKET는 A49MI-F3'-TriNKET-huM30이며, 이의 서열은 하기에 제공된다 (CDR (코티아 넘버링)은 밑줄표시됨).

[0260] A49MI-F3'-TriNKET-huM30은 Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결된, B7-H3에 결합하는 huM30으로부터 유래된 scFv (서열식별번호: 335) (scFv-Fc 폴리펩티드의 서열은 서열식별번호: 336에 의해 나타내어짐); 및 중쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 351) 및 CH1 도메인을 포함하는 중쇄 부분 및 경쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 경쇄 부분을 포함하는, A49MI로부터 유래된 NKG2D-결합 Fab 단편을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인에 연결되고, CH1 도메인은 B7-H3 결합 scFv에 연결된 Fc 도메인과 이량체를 형성하는 Fc 도메인에 연결된다.

[0261] B7-H3-결합 scFv는 $(G_4S)_4$ 링커로 huM30의 경쇄 가변 도메인에 연결된 huM30의 중쇄 가변 도메인을 포함한다. scFv (서열식별번호: 335)의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인은 VL-$(G4S)_4$-VH로서 연결되고; VL 및 VH는 각각 Q100C 및 G44C 치환의 결과로서 100VL - 44VH S-S 가교를 함유한다. 하기 서열식별번호: 335 및 서열식별번호: 336의 아미노산 서열에서, 시스테인 잔기는 볼드체-이탤릭체-밑줄표시되고, $(G_4S)_4$ 링커 (GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS, 서열식별번호: 126)는 볼드체-밑줄표시된다.

huM30 scFv

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFG*C*GTKVEIK**GGGGSGGGGS**
GGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQ*C*
LEWMGYINPYNDDVKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWG
YYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:335)

[0262]

[0263] 서열식별번호: 336은 Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결된 B7-H3-결합 scFv의 전체 서열 (scFv-Fc)을 나타낸다. scFv에 연결된 Fc 도메인은 Q347R, D399V 및 F405T 치환을 포함하며, 이는 하기 서열에서 볼드체-밑줄표시된다. 이러한 Fc 도메인은 추가로 S354C 치환을 포함하며, 이는 볼드체-이탤릭체-밑줄표시된다.

huM30 scFv-Fc

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGS
GGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQC
LEWMGYINPYNDDVKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWG
YYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSS
AS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:336)

[0264]

[0265] 상기 기재된 바와 같은 서열식별번호: 331은 Fc 도메인에 연결된, NKG2D-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 351) 및 CH1 도메인을 포함하는, A49MI로부터 유래된 Fab 단편의 중쇄 부분을 나타낸다. 서열식별번호: 331에서의 Fc 도메인은 CH3 도메인 내에 Y349C 치환을 포함하며, 이는 B7-H3-결합 scFv에 연결된 Fc (서열식별번호: 336) 상의 S354C 치환과 디술피드 결합을 형성한다. 서열식별번호: 331에서, Fc 도메인은 또한 K360E 및 K409W 치환을 포함한다.

[0266] 상기 기재된 바와 같은 서열식별번호: 332는 NKG2D-결합 부위의 경쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는, A49MI로부터 유래된 Fab 단편의 경쇄 부분을 나타낸다.

[0267] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 TriNKET는, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인이 Q347R, D399V 및 F405T의 치환을 포함하고, huM30 scFv에 연결된 Fc 도메인이 이종이량체를 형성하기 위한 매칭되는 치환 K360E 및 K409W를 포함하는 것을 제외하고는, A49MI-F3'-TriNKET-huM30과 동일하다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 TriNKET는, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인이 CH3 도메인에 S354C 치환을 포함하고, huM30 scFv에 연결된 Fc 도메인이 디술피드 결합을 형성하기 위한 CH3 도메인 내의 매칭되는 Y349C 치환을 포함하는 것을 제외하고는, A49MI-F3'-huM30과 동일하다.

[0268] 본 개시내용의 또 다른 TriNKET는 A49MI-F3'-TriNKET-huAb13v1이며, 이의 서열은 하기에 제공된다 (CDR (코티아 넘버링)은 밑줄표시됨).

[0269] A49MI-F3'-TriNKET- huAb13v1은 Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결된, B7-H3에 결합하는 huAb13v1로부터 유래된 scFv (서열식별번호: 333) (scFv-Fc 폴리펩티드의 서열은 서열식별번호: 334에 의해 나타내어짐); 및 중쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 351) 및 CH1 도메인을 포함하는 중쇄 부분 및 경쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 경쇄 부분을 포함하는, A49MI로부터 유래된 NKG2D-결합 Fab 단편을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 CH1 도메인에 연결되고, CH1 도메인은 B7-H3 결합 scFv에 연결된 Fc 도메인과 이량체를 형성하는 Fc 도메인에 연결된다.

[0270] B7-H3-결합 scFv는 $(G_4S)_4$ 링커로 huAb13v1의 경쇄 가변 도메인에 연결된 huAb13v1의 중쇄 가변 도메인을 포함한다. scFv (서열식별번호: 333)의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인은 VL-$(G_4S)_4$-VH로서 연결되고; VL 및 VH는 각각 G100C 및 G44C 치환의 결과로서 100VL - 44VH S-S 가교를 함유한다. 하기 서열식별번호: 333 및 서열식별번호: 334의 아미노산 서열에서, 시스테인 잔기는 볼드체-이탤릭체-밑줄표시되고, $(G_4S)_4$ 링커 (GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS, 서열식별번호: 126)는 볼드체-밑줄표시된다.

huAb13v1 scFv

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGFNVAWYQQKPGKSPKALIYSASYRYSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPFTFGCGTKLEIKGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSEVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPG
NCLEWMGYIHSSGSTNYNPSLKSRISISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCAGYD
DYFEYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:333)

[0271]

[0272] 서열식별번호: 334는 Ala-Ser을 포함하는 힌지를 통해 Fc 도메인에 연결된 B7-H3-결합 scFv의 전체 서열 (scFv-Fc)을 나타낸다. scFv에 연결된 Fc 도메인은 Q347R, D399V 및 F405T 치환을 포함하며, 이는 하기 서열에서 볼드체-밑줄표시된다. 이러한 Fc 도메인은 추가로 S354C 치환을 포함하며, 이는 볼드체-이탤릭체-밑줄표시된다.

huAb13v1 scFv-Fc
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGFNVAWYQQKPGKSPKALIYSASYRYSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAEYFCQQYNWYPFTFGCGTKLEIKGGGGSGG
GGSGGGGSGGGGSEVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPG
NCLEWMGYIHSSGSTNYNPSLKSRISISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCAGYD
DYFEYWGQGTTVTVSS
AS
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:334)

[0273]

[0274] 상기 기재된 바와 같은 서열식별번호: 331은 Fc 도메인에 연결된, NKG2D-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 351) 및 CH1 도메인을 포함하는, A49MI로부터 유래된 Fab 단편의 중쇄 부분을 나타낸다. 서열식별번호: 331에서의 Fc 도메인은 CH3 도메인에 Y349C 치환을 포함하며, 이는 B7-H3-결합 scFv (서열식별번호: 334)에 연결된 Fc 상의 S354C 치환과 디술피드 결합을 형성한다. 서열식별번호: 331에서, Fc 도메인은 또한 K360E 및 K409W 치환을 포함한다.

[0275] 상기 기재된 바와 같은 서열식별번호: 332는 NKG2D-결합 부위의 경쇄 가변 도메인 (서열식별번호: 86) 및 경쇄 불변 도메인을 포함하는 Fab 단편의 경쇄 부분을 나타낸다.

[0276] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 TriNKET는, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인이 Q347R, D399V 및 F405T의 치환을 포함하고, huAb13v1 scFv에 연결된 Fc 도메인이 이종이량체를 형성하기 위한 매칭되는 치환 K360E 및 K409W를 포함하는 것을 제외하고는, A49MI-F3'-TriNKET-huAb13v1과 동일하다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 TriNKET는, NKG2D-결합 Fab 단편에 연결된 Fc 도메인이 CH3 도메인에 S354C 치환을 포함하고, huAb13v1 scFv에 연결된 Fc 도메인이 디술피드 결합을 형성하기 위한 CH3 도메인 내의 매칭되는 Y349C 치환을 포함하는 것을 제외하고는, A49MI-F3'-TriNKET-huAb13v1과 동일하다.

[0277] 상기 기재된 다중-특이적 단백질은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 제1 이뮤노글로불린 중쇄를 코딩하는 제1 핵산 서열을 제1 발현 벡터 내로 클로닝할 수 있고; 제2 이뮤노글로불린 중쇄를 코딩하는 제2 핵산 서열을 제2 발현 벡터 내로 클로닝할 수 있고; 이뮤노글로불린 경쇄를 코딩하는 제3 핵산 서열을 제3 발현 벡터 내로 클로닝할 수 있고; 제1, 제2 및 제3 발현 벡터를 함께 숙주 세포 내로 안정하게 형질감염시켜 다량체 단백질을 생산할 수 있다.

[0278] 다중-특이적 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 제1, 제2 및 제3 발현 벡터의 상이한 비를 탐색하여 숙주 세포 내로의 형질감염을 위한 최적의 비를 결정할 수 있다. 형질감염 후에, 세포 은행 생성을 위해 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 제한된 희석, ELISA, FACS, 현미경검사 또는 클론픽스를 사용하여 단일 클론을 단리할 수 있다.

[0279] 클론을 생물-반응기 규모-확대에 적합한 조건 하에 배양하고, 다중-특이적 단백질의 발현을 유지할 수 있다. 다중특이적 단백질을 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 원심분리, 심층 여과, 세포 용해, 균질화, 동결-해동, 친화도 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피 및 혼합-모드 크로마토그래피를 사용하여 단리하고 정제할 수 있다.

[0280] II. 다중-특이적 단백질의 특징

[0281] 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 NKG2D-결합 부위에 결합하는 항원-결합 부위, B7-H3에 결합하는 항원-결합 부위, 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 항원-결합 부위를 함유한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 F4-TriNKET 포맷으로 예시된 바와 같이 B7-H3에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 함유한다.

[0282] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 B7-H3 모노클로날 항체, 즉 다중-특이적 단백질에 포함된 것과 동일한 B7-H3-결합 부위를 함유하는 모노클로날 항체와 유사한 열 안정성을 디스플레이한다.

[0283] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 NKG2D 및/또는 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 NK 세포, 및 B7-H3을 발현하는 종양 세포에 동시에 결합한다. NK 세포에 대한 다중-특이적 단백질의 결합은 종양 세포의 파괴에 대한 NK 세포의 활성을 증진시킬 수 있다.

[0284] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 B7-H3 모노클로날 항체 (즉, 다중-특이적 단백질에 포함된

것과 동일한 B7-H3-결합 부위를 함유하는 모노클로날 항체)와 유사한 친화도로 B7-H3에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 B7-H3 모노클로날 항체보다 B7-H3을 발현하는 종양 세포를 사멸시키는데 더 효과적이다.

[0285] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 B7-H3을 발현하는 세포와 공동-배양되는 경우에 1차 인간 NK 세포를 활성화시킨다. NK 세포 활성화는 CD107a 탈과립화 및 IFN-γ 시토카인 생산의 증가에 의해 표시된다. 추가로, 상응하는 B7-H3 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 B7-H3을 발현하는 세포의 존재 하에 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 나타낼 수 있다.

[0286] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 B7-H3을 발현하는 세포와 공동-배양되는 경우에 휴지된 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 활성을 증진시킨다.

[0287] 일부 실시양태에서, B7-H3에 결합하는 상응하는 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 중간 및 낮은 수준의 B7-H3을 발현하는 종양 세포를 표적화하는데 있어서 이점을 제공한다.

[0288] 일부 실시양태에서, TriNKET의 2가 F4 포맷 (즉, TriNKET는 B7-H3에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 포함함)은 TriNKET가 B7-H3에 결합하는 결합력을 개선시키며, 이는 실제로 종양 세포 표면 상의 높은 수준의 B7-H3의 발현 및 유지를 안정화시킨다. 일부 실시양태에서, F4-TriNKET는 상응하는 F3-TriNKET 또는 F3'-TriNKET보다 B7-H3-발현 종양 세포의 더 강력한 사멸을 매개한다.

[0289] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 NKG2D-결합 부위에 결합하는 항원-결합 부위, L1CAM에 결합하는 항원-결합 부위, 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분 또는 CD16에 결합하는 항원-결합 부위를 함유한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 F4-TriNKET 포맷으로 예시된 바와 같이 L1CAM에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 함유한다.

[0290] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 L1CAM 모노클로날 항체, 즉 다중-특이적 단백질에 포함된 것과 동일한 L1CAM-결합 부위를 함유하는 모노클로날 항체와 유사한 열 안정성을 나타낸다.

[0291] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 NKG2D 및/또는 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 NK 세포, 및 L1CAM을 발현하는 종양 세포에 동시에 결합한다. NK 세포에 대한 다중-특이적 단백질의 결합은 종양 세포의 파괴에 대한 NK 세포의 활성을 증진시킬 수 있다.

[0292] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 L1CAM 모노클로날 항체 (즉, 다중-특이적 단백질에 포함된 것과 동일한 L1CAM-결합 부위를 함유하는 모노클로날 항체)와 유사한 친화도로 L1CAM에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 L1CAM 모노클로날 항체보다 L1CAM을 발현하는 종양 세포를 사멸시키는데 더 효과적이다.

[0293] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 L1CAM을 발현하는 세포와 공동-배양되는 경우에 1차 인간 NK 세포를 활성화시킨다. NK 세포 활성화는 CD107a 탈과립화 및 IFN-γ 시토카인 생산의 증가에 의해 표시된다. 추가로, 상응하는 L1CAM 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 L1CAM을 발현하는 세포의 존재 하에 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 나타낼 수 있다.

[0294] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 L1CAM을 발현하는 세포와 공동-배양되는 경우에 휴지된 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 활성을 증진시킨다.

[0295] 일부 실시양태에서, L1CAM에 결합하는 상응하는 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 중간 및 낮은 수준의 L1CAM을 발현하는 종양 세포를 표적화하는데 있어서 이점을 제공한다.

[0296] 일부 실시양태에서, TriNKET의 2가 F4 포맷 (즉, TriNKET는 L1CAM에 결합하는 추가의 항원-결합 부위를 포함함)은 TriNKET가 L1CAM에 결합하는 결합력을 개선시키며, 이는 실제로 종양 세포 표면 상의 높은 수준의 L1CAM의 발현 및 유지를 안정화시킨다. 일부 실시양태에서, F4-TriNKET는 상응하는 F3-TriNKET 또는 F3'-TriNKET보다 L1CAM 발현 종양 세포의 더 강력한 사멸을 매개한다.

[0297] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 NKG2D-결합 부위, CD16-결합 부위, 및 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5-결합 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 NKG2D 및/또는 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 NK 세포, 및 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 종양 세포에 동시에 결합한다. NK 세포에 대한 다중-특이적 단백질의 결합은 종양 세포의 파괴에 대한 NK 세포의 활

성을 증진시킬 수 있다.

[0298] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5 모노클로날 항체 (즉, 다중-특이적 단백질에 포함된 것과 동일한 항원-결합 부위를 함유하는 모노클로날 항체)와 유사한 친화도로 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5 모노클로날 항체보다 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 종양 세포를 사멸시키는데 더 효과적이다.

[0299] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 부위 및 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 대한 결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 각각 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 세포와 공동 배양되는 경우에 1차 인간 NK 세포를 활성화시킨다. NK 세포 활성화는 CD107a 탈과립화 및 IFN-γ 시토카인 생산의 증가에 의해 표시된다. 추가로, 상응하는 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 각각 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 세포의 존재 하에 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 나타낼 수 있다.

[0300] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 부위 및 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 대한 결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 각각 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 세포와 공동 배양되는 휴지된 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 활성을 증진시킨다.

[0301] 특정 실시양태에서, FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5에 결합하는 상응하는 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 각각 중간 및 낮은 수준의 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 발현하는 종양 세포를 표적화하는데 있어서 이점을 제공한다.

[0302] III. 치료 용도

[0303] 본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 제약 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 B7-H3을 발현하는 다양한 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 자궁경부암, 교모세포종, 두경부암, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 육종, 신암, 결장직장암, 위암, 신경모세포종, 편평 세포 암종 또는 급성 골수성 백혈병 (AML)이다.

[0304] 일부 다른 실시양태에서, 치료될 암은 비-호지킨 림프종, 예컨대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 B-세포 림프종, 예컨대 미만성 대 B-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 소림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종, 모발상 세포 백혈병 또는 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종이다. 특정의 다른 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 T-세포 림프종, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종, 말초 T-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 결절외 자연 킬러/T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종 또는 말초 T-세포 림프종이다.

[0305] 본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 제약 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 L1CAM을 발현하는 다양한 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 신암, 유방암, 자궁경부암, 육종, 폐암, 두경부암, 교모세포종, 신경모세포종, 흑색종, 난소암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 위장 기질 종양 (GIST), 담관암종, 결장직장암, 췌장암 또는 전립선암이다.

[0306] 본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 제약 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 제약 조성물을 사용하여 암 및/또는 신생혈관계를 표적화하는 방법을 제공한다. 방법은 FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5를 (예를 들어, 종양 세포에 의해 및/또는 신생혈관계에 의해) 발현하는 다양한 암을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0307] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 FLT1-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을

포함한다. 본원에 개시된 임의의 FLT1-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. FLT1-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 신암, 위암, 신경교종, 결장직장암, 담도암, 전립선암, 육종 및 유방암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0308] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 KDR-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 KDR-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. KDR-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 신암, 위암, 신경교종, 결장직장암, 담도암, 폐암, 흑색종, 간암, 육종, 유방암, 중피종 및 갑상선암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0309] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 TNC-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 TNC-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. TNC-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 자궁경부암, 유방암, 췌장암, 폐암, 비-호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 식도암, 신경교종 및 전립선암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0310] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 TNN-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 TNN-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. TNN-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 자궁경부암, 유방암, 췌장암, 폐암, 비-호지킨 림프종, 두경부암, 결장직장암, 식도암, 신경교종 및 전립선암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0311] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 CSPG4-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 CSPG4-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. CSPG4-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 흑색종, 신암, 육종, 신경교종, 두경부암, 유방암, 방광암, 폐암 및 자궁경부암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0312] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 BST1-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 BST1-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. BST1-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 급성 골수성 백혈병, 중피종, 방광암 및 육종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0313] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 SELP-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 SELP-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. SELP-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 골수증식성 신생물, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 방광암, 갑상선암, 신암 및 췌장암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0314] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 CD200-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 CD200-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. CD200-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 유방암, 결장직장암, B 세포 악성종양, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병, 림프종 및 중피종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0315] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 INSR-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 INSR-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. INSR-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 전립선암, 위암, 결장직장암, 교모세포종, 유방암, 전립선암, 자궁내막암, 간암 및 신암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0316] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 ITGA6-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 ITGA6-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. ITGA6-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 유방암, 백혈병, 전립선암, 결장직장암, 신암, 두경부암, 난소암, 위암 및 폐암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0317] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 MELTF-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 MELTF-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. MELTF-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 유방암, 폐암, 흑색종, 방광암, 신암, 육종, 두경부암, 중피종, 췌장암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0318] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 PECAM1-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 PECAM1-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. PECAM1-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 고형 종양을 포함하나 이에 제한되지는

않는다. 일부 실시양태에서, 이들 고형 종양은 상당한 신생혈관계, 예를 들어 췌장암, 전립선암, 유방암, 폐암, 두경부암, 교모세포종 및 결장직장암과 연관된다.

[0319] 일부 실시양태에서, 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 SLC1A5-표적화 다중-특이적 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 SLC1A5-표적화 다중-특이적 결합 단백질이 방법에 사용될 수 있다. SLC1A5-표적화 다중-특이적 결합 단백질에 의해 치료될 예시적인 암은 폐암, 결장직장암, 유방암, 전립선암, 신암, 두경부암, 신경모세포종, 위암 및 난소암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0320] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 난소암, 식도암, 방광암 또는 위암, 타액관 암종, 폐의 선암종 또는 공격성 형태의 자궁암, 예컨대 자궁 장액성 자궁내막 암종이다. 일부 다른 실시양태에서, 암은 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 백혈병, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 직장암, 신암, 위암, 고환암 또는 자궁암이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 흑색종, 신경모세포종, 육종 (예를 들어, 혈관육종 또는 연골육종), 후두암, 이하선암, 담도암, 갑상선암, 말단 흑자 흑색종, 광선 각화증, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 선양 낭성 암종, 선종, 선육종, 선편평상피 암종, 항문관암, 항문암, 항문직장암, 성상세포 종양, 바르톨린선 암종, 기저 세포 암종, 담도암, 골암, 골수암, 기관지암, 기관지선 암종, 카르시노이드, 담관암종, 연골육종, 맥락총 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 투명 세포 암종, 결합 조직 암, 낭선종, 소화기계암, 십이지장암, 내분비계암, 내배엽동 종양, 자궁내막 증식증, 자궁내막 기질 육종, 자궁내막양 선암종, 내피 세포 암, 상의 세포 암, 상피 세포 암, 유잉 육종, 안구 및 안와 암, 여성 생식기 암, 초점성 결절성 증식증, 담낭암, 위 유문동 암, 위 안저 암, 가스트린종, 교모세포종, 글루카곤종, 심장암, 혈관모세포종, 혈관내피종, 혈관종, 간 선종, 간 선종증, 간담도암, 간세포성 암종, 호지킨병, 회장암, 인슐린종, 상피내 신생물, 상피간 편평 세포 신생물, 간내 담관암, 침습성 편평 세포 암종, 공장암, 관절암, 카포시 육종, 골반암, 대세포 암종, 대장암, 평활근육종, 악성 흑자 흑색종, 림프종, 남성 생식기 암, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 수모세포종, 수질상피종, 수막암, 중피암, 전이성 암종, 구강암, 점액표피양 암종, 다발성 골수종, 근육암, 비도암, 신경계암, 신경상피 선암종 결절성 흑색종, 비-상피 피부암, 비-호지킨 림프종, 귀리 세포 암종, 핍지교세포암, 구강암, 골육종, 유두상 장액성 선암종, 음경암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 거짓육종, 폐 모세포종, 직장암, 신세포 암종, 호흡기계암, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액성 암종, 부비동암, 피부암, 소세포 암종, 소장암, 평활근암, 연부조직암, 소마토스타틴-분비 종양, 척추암, 편평 세포 암종, 가로무늬근암, 중피하암, 표재 확산성 흑색종, T 세포 백혈병, 설암, 미분화 암종, 요관암, 요도암, 방광암, 비뇨기계암, 자궁경부암, 자궁체부암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀양 암종, VIP종, 외음부암, 잘-분화된 암종, 또는 윌름스 종양이다.

[0321] 일부 실시양태에서, 암은 백혈병, 예를 들어 급성 골수성 백혈병, T-세포 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 또는 모발상 세포 백혈병이다. 일부 다른 실시양태에서, 치료될 암은 비-호지킨 림프종, 예컨대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 B-세포 림프종, 예컨대 미만성 대 B-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 소림프구성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종, 모발상 세포 백혈병 또는 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종이다. 특정의 다른 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 T-세포 림프종, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종, 말초 T-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 결절외 자연 킬러/T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 또는 말초 T-세포 림프종이다.

[0322] IV. 조합 요법

[0323] 본 발명의 또 다른 측면은 조합 요법을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 암을 치료하기 위한 추가의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0324] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 예시적인 치료제는, 예를 들어 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 겜시타빈, 빈크리스틴, 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, 엘립티늄 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트레티네이트, 이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로게닐, 부토신, 카르모푸르, 라족산,

시조필란, 카르보플라틴, 미토락톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니포시드, 임프로술판, 에노시타빈, 리수리드, 옥시메톨론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스타놀, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마 (IFN-γ), 콜로니 자극 인자-1, 콜로니 자극 인자-2, 데니류킨 디프티톡스, 인터류킨-2, 황체형성 호르몬 방출 인자 및 그의 동족 수용체에 대한 차별적인 결합 또는 증가되거나 감소된 혈청 반감기를 나타낼 수 있는 상기 언급된 작용제의 변형체를 포함한다.

[0325] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 추가의 부류의 작용제는 면역 체크포인트 억제제이다. 예시적인 면역 체크포인트 억제제는 (i) 세포독성 T 림프구-연관 항원 4 (CTLA4), (ii) 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1 (PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H4, (vi) FLT1, KDR, TNC, TNN, CSPG4, BST1, SELP, CD200, INSR (HHF5), ITGA6, MELTF, PECAM1 또는 SLC1A5, (vii) B7-H3 및 (viii) TIM3 중 1종 이상을 억제하는 작용제를 포함한다. CTLA4 억제제 이필리무맙은 흑색종의 치료를 위한 것으로 미국 식품 의약품국에 의해 승인되었다.

[0326] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 또 다른 작용제는 비-체크포인트 표적을 표적화하는 모노클로날 항체 작용제 (예를 들어, 헤르셉틴) 및 비-세포독성제 (예를 들어, 티로신-키나제 억제제)이다.

[0327] 또 다른 카테고리의 항암제는, 예를 들어 (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절제 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 플러스 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 억제제, 헤지호그 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, 프로테아솜 억제제, 토포이소머라제-II 억제제, 티로신 키나제 억제제, VEGFR 억제제 및 WEE1 억제제로부터 선택된 억제제; (ii) OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25 또는 ICOS의 효능제; 및 (iii) IL-12, IL-15, GM-CSF 및 G-CSF로부터 선택된 시토카인을 포함한다.

[0328] 본 발명의 단백질은 또한 원발성 병변의 외과적 제거에 대한 보조물로 사용될 수 있다.

[0329] 다중-특이적 결합 단백질 및 추가의 치료제의 양 및 상대적 투여 시기는 목적하는 조합된 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어 이러한 투여를 필요로 하는 환자에게 조합 요법을 투여하는 경우에, 조합된 치료제 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 또는 조성물들은 임의의 순서로, 예컨대, 예를 들어 순차적으로, 공동으로, 함께, 동시에 등으로 투여될 수 있다. 추가로, 예를 들어 다중-특이적 결합 단백질은 추가의 치료제(들)가 그의 예방적 또는 치료적 효과를 발휘하는 시간 동안에 투여될 수 있거나 또는 그 반대의 경우일 수 있다.

[0330] V. 제약 조성물

[0331] 본 개시내용은 또한 치료 유효량의 본원에 기재된 단백질을 함유하는 제약 조성물을 특색으로 한다. 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에 사용하기 위해 제제화될 수 있다. 1종 이상의 생리학상 허용되는 부형제 또는 담체가 또한 적절한 제제화를 위해 조성물에 포함될 수 있다. 본 개시내용에 사용하기 위한 적합한 제제가 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985]에서 확인된다. 약물 전달을 위한 방법의 간략한 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Langer (Science 249:1527-1533, 1990)]을 참조한다.

[0332] 본 개시내용의 정맥내 약물 전달 제제는 백, 펜 또는 시린지에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 백은 튜브 및/또는 바늘을 포함하는 채널에 연결될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 동결건조 제제 또는 액체 제제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 동결-건조 (동결건조)될 수 있으며, 약 12-60개의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 동결-건조될 수 있고, 45 mg의 동결-건조 제제가 1개의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 40 mg - 약 100 mg의 동결-건조 제제가 1개의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 12, 27 또는 45개의 바이알로부터의 동결 건조 제제가 조합되어 정맥내 약물 제제 중 단백질의 치료 용량이 얻어진다. 특정 실시양태에서, 제제는 액체 제제일 수 있으며, 약 250 mg/바이알 내지 약 1000 mg/바이알로 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 액체 제제일 수 있으며, 약 600 mg/바이알로 저장될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 액체 제제일 수 있으며, 약 250 mg/바이알로 저장될 수 있다.

[0333] 단백질은 제제를 형성하는 완충 용액 중 치료 유효량의 단백질을 포함하는 액체 수성 제약 제제로 존재할 수 있다.

[0334] 이들 조성물은 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나 또는 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 그대로 사용되도록 포장될 수 있거나 또는 동결건조될 수 있고, 동결건조 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합될 수 있다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5일 것이다. 생성된 고체 형태의 조성물은 다수의 단일 용량 단위로 패키징될 수 있으며, 이들 각각은 고정 양의 상기 언급된 작용제 또는 작용제들을 함유한다. 고체 형태의 조성물은 또한 가변적 양으로 용기에 패키징될 수 있다.

[0335] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 단백질을 만니톨, 시트르산 1수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 2수화물, 인산이수소나트륨 2수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 물 및 수산화나트륨과 조합하여 포함하는, 연장된 보관 수명을 갖는 제제를 제공한다.

[0336] 특정 실시양태에서, pH-완충 용액 중에 본 개시내용의 단백질을 포함하는 수성 제제가 제조된다. 본 발명의 완충제는 약 4 내지 약 8, 예를 들어 약 4.5 내지 약 6.0 또는 약 4.8 내지 약 5.5 범위의 pH를 가질 수 있거나, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH를 가질 수 있다. 상기 열거된 pH의 중간 범위가 또한 본 개시내용의 일부이도록 의도된다. 예를 들어, 상한치 및/또는 하한치로서 임의의 상기 열거된 값의 조합을 사용하는 값의 범위가 포함되도록 의도된다. 이 범위 내에서 pH를 제어하는 완충제의 예는 아세테이트 (예를 들어, 아세트산나트륨), 숙시네이트 (예컨대 숙신산나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트 및 다른 유기 산 완충제를 포함한다.

[0337] 특정 실시양태에서, 제제는 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 5.5일 수 있거나 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제 시스템은 시트르산 1수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 2수화물 및/또는 인산이수소나트륨 2수화물을 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 2수화물 (예를 들어 1.53 mg/mL), 약 0.9 mg/mL의 인산이수소나트륨 2수화물 (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 2수화물, 0.7 내지 1.1 mg/mL의 인산이수소나트륨 2수화물 및 6.0 내지 6.4 mg/mL의 염화나트륨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제제의 pH는 수산화나트륨으로 조정된다.

[0338] 장성개질제로서 작용하며 항체를 안정화시킬 수 있는 폴리올이 또한 제제에 포함될 수 있다. 폴리올은 제제의 목적하는 등장성과 관련하여 달라질 수 있는 양으로 제제에 첨가된다. 특정 실시양태에서, 수성 제제는 등장성일 수 있다. 첨가되는 폴리올의 양 또한 폴리올의 분자량과 관련하여 변경될 수 있다. 예를 들어, 디사카라이드 (예컨대, 트레할로스)와 비교하여 더 적은 양의 모노사카라이드 (예를 들어, 만니톨)가 첨가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 장성 작용제로서 제제에 사용될 수 있는 폴리올은 만니톨이다. 특정 실시양태에서, 만니톨 농도는 약 5 내지 약 20 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 7.5 내지 15 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 10-14 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 12 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리올 소르비톨이 제제에 포함될 수 있다.

[0339] 세제 또는 계면활성제가 또한 제제에 첨가될 수 있다. 예시적인 세제는 비이온성 세제, 예컨대 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)를 포함한다. 첨가되는 세제의 양은 제제화된 항체의 응집을 감소시키고/거나 제제 중 미립자의 형성을 최소화하고/거나 흡착을 감소시키도록 하는 양이다. 특정 실시양태에서, 제제는 폴리소르베이트인 계면활성제를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제제는 세제로서 폴리소르베이트 80 또는 트윈 80을 함유할 수 있다. 트윈 80은 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄모노올레에이트를 기재하기 위해 사용되는 용어이다 (문헌 [Fiedler, Lexikon der Hifsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th edi., 1996] 참조). 특정 실시양태에서, 제제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL의 폴리소르베이트 80을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 0.1% 폴리소르베이트 80이 제제에 첨가될 수 있다.

[0340] 실시양태에서, 본 개시내용의 단백질 생성물은 액체 제제로서 제제화된다. 액체 제제는 고무 마개로 폐쇄되고 알루미늄 크림프 밀봉 마개로 밀봉되는 USP / Ph Eur 유형 I 50R 바이알에 10 mg/mL 농도로 제공될 수 있다. 마개는 USP 및 Ph Eur에 따라 엘라스토머로 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이알은 60 mL의 추출가능한 부피가 가능하도록 61.2 mL의 단백질 생성물 용액으로 충전될 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제제는 0.9% 염수 용액으로 희석될 수 있다.

[0341] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 액체 제제는 안정화 수준의 당과 조합하여 10 mg/mL 농도 용액으로서 제조될

수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제제는 수성 담체 중에 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 정맥내 투여에 바람직하지 않거나 적합하지 않은 점도를 초래할 수 있는 양 이하로 첨가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 당은 디사카라이드, 예를 들어 수크로스일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제제는 또한 완충제, 계면활성제 및 보존제 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0342] 특정 실시양태에서, 액체 제제의 pH는 제약상 허용되는 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용되는 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

[0343] 응집에 추가로, 탈아미드화는 발효, 수거/세포 정화, 정제, 약물 물질/약물 제품 저장 동안 및 샘플 분석 동안 발생할 수 있는, 펩티드 및 단백질의 흔한 생성물 변이체이다. 탈아미드화는 단백질로부터 NH_3의 상실에 의해 가수분해가 일어날 수 있는 숙신이미드 중간체를 형성하는 것이다. 숙신이미드 중간체는 모 펩티드의 17 달톤 질량 감소를 일으킨다. 후속적인 가수분해는 18 달톤 질량 증가를 일으킨다. 숙신이미드 중간체의 단리는 수성 조건 하의 불안정성으로 인해 어렵다. 따라서, 탈아미드화는 전형적으로 1 달톤 질량 증가로서 검출가능하다. 아스파라긴의 탈아미드화는 아스파르트산 또는 이소아스파르트산을 생성한다. 탈아미드화의 속도에 영향을 미치는 파라미터는 pH, 온도, 용매 유전 상수, 이온 강도, 1차 서열, 국부 폴리펩티드 입체형태 및 3차 구조를 포함한다. 펩티드 쇄 내 Asn에 인접한 아미노산 잔기는 탈아미드화 속도에 영향을 미친다. 단백질 서열 내 Asn 다음의 Gly 및 Ser은 탈아미드화에 보다 높은 감수성을 유발한다.

[0344] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 액체 제제는 단백질 생성물의 탈아미노화를 방지하는 pH 및 습도의 조건 하에 보존될 수 있다.

[0345] 본원의 관심 수성 담체는 제약상 허용되며 (인간에게 투여하기에 안전하고 비-독성임) 액체 제제의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체는 멸균 주사용수 (SWFI), 정박테리아 주사용수 (BWFI), pH 완충 용액 (예를 들어 포스페이트-완충 염수), 멸균 염수 용액, 링거액 또는 덱스트로스 용액을 포함한다.

[0346] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제제에 임의로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는, 예를 들어 다회-사용 (다중-용량) 제제의 생산을 용이하게 할 수 있다.

[0347] 정맥내 (IV) 제제는 특정한 경우에, 예컨대 환자가 IV 경로를 통해 모든 약물을 제공받고 있는 이식 후 입원 상태일 때 바람직한 투여 경로일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제제는 투여 전에 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석된다. 특정 실시양태에서, 주사를 위한 희석 약물 제품은 등장성이며 정맥내 주입에 의한 투여에 적합하다.

[0348] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충제 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약상 허용되며, "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 반대이온으로서의 역할을 할 수 있다.

[0349] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제제에 임의로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는, 예를 들어 다회-사용 (다중-용량) 제제의 생산을 용이하게 할 수 있다.

[0350] 본원의 관심 수성 담체는 제약상 허용되며 (인간에게 투여하기에 안전하고 비-독성임) 액체 제제의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체는 멸균 주사용수 (SWFI), 정박테리아 주사용수 (BWFI), pH 완충 용액 (예를 들어 포스페이트-완충 염수), 멸균 염수 용액, 링거액 또는 덱스트로스 용액을 포함한다.

[0351] 본 개시내용의 단백질은 단백질 및 동결건조보호제를 포함하는 동결건조 제제로 존재할 수 있다. 동결건조보호제는 당, 예를 들어 디사카라이드일 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조보호제는 수크로스 또는 말토스일 수 있다. 동결건조 제제는 또한 완충제, 계면활성제, 벌킹제 및/또는 보존제 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0352] 동결건조 약물 제품의 안정화에 유용한 수크로스 또는 말토스의 양은 적어도 1:2의 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량비일 수 있다. 특정 실시양태에서, 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량비는 1:2 내지 1:5일 수 있다.

[0353] 특정 실시양태에서, 제제의 pH는, 동결건조 전에, 제약상 허용되는 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용되는 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용되는 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

[0354] 동결건조 전에, 본 개시내용의 단백질을 함유하는 용액의 pH는 6 내지 8일 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조 약물 제품을 위한 pH 범위는 7 내지 8일 수 있다.

[0355] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충제 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약상 허용되며, "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 반대이온으로서의 역할을 할 수 있다.

[0356] 특정 실시양태에서, "벌킹제"가 첨가될 수 있다. "벌킹제"는 동결건조 혼합물에 질량을 더하며 동결건조 케이크의 물리적 구조에 기여하는 (예를 들어, 개방 세공 구조를 유지하는, 본질적으로 균일한 동결건조 케이크의 제조를 가능하게 하는) 화합물이다. 예시적인 벌킹제는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨을 포함한다. 본 발명의 동결건조 제제는 이러한 벌킹제를 함유할 수 있다.

[0357] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제제에 임의로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는, 예를 들어 다회-사용 (다중-용량) 제제의 생산을 용이하게 할 수 있다.

[0358] 특정 실시양태에서, 동결건조 약물 제품은 수성 담체로 구성될 수 있다. 본원의 관심 수성 담체는 제약상 허용되며 (인간에게 투여하기에 안전하고 비-독성임), 동결건조 후에 액체 제제의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 희석제는 멸균 주사용수 (SWFI), 정박테리아 주사용수 (BWFI), pH 완충 용액 (예를 들어 포스페이트-완충 염수), 멸균 염수 용액, 링거액 또는 덱스트로스 용액을 포함한다.

[0359] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 동결건조 약물 제품은 멸균 주사용수, USP (SWFI) 또는 0.9% 염화나트륨 주사액, USP로 재구성된다. 재구성 동안, 동결건조 분말은 용액 중으로 용해된다.

[0360] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 동결건조 단백질 생성물은 약 4.5 mL 주사용수로 구성되고 0.9% 염수 용액 (염화나트륨 용액)으로 희석된다.

[0361] 본 발명의 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성이 아니면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식을 위해 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.

[0362] 특정 용량은 각각의 환자에 대해 균일한 용량, 예를 들어 단백질 50-5000 mg일 수 있다. 대안적으로, 환자의 용량은 대략적인 환자의 체중 또는 표면적에 맞추어질 수 있다. 적절한 투여량을 결정하는데 있어서의 다른 인자는 치료 또는 예방될 질환 또는 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 및 환자의 연령, 성별 및 의학적 상태를 포함할 수 있다. 치료를 위한 적절한 투여량을 결정하는데 필요한 계산의 추가의 정밀화는, 특히 본원에 개시된 투여량 정보 및 검정에 비추어, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 상용적으로 이루어진다. 투여량은 적절한 용량-반응 데이터와 함께, 사용되는 투여량을 결정하기 위한 공지된 검정의 사용을 통해 또한 결정될 수 있다. 개별 환자의 투여량은 질환의 진행이 모니터링됨에 따라 조정될 수 있다. 투여량이 유효 농도에 도달하거나 그를 유지하기 위해 조정될 필요가 있는지를 알아보기 위해 환자에서 표적화가능한 구축물 또는 복합체의 혈액 수준이 측정될 수 있다. 표적화가능한 구축물 및/또는 복합체 및 그의 투여량이 주어진 개체에 대해 가장 효과적일 가능성이 있는지를 결정하기 위해 약리유전체학이 사용될 수 있다 (Schmitz et al., Clinica Chimica Acta 308: 43-53, 2001; Steimer et al., Clinica Chimica Acta 308: 33-41, 2001).

[0363] 일반적으로, 체중 기준 투여량은 체중 kg당 약 0.01 μg 내지 약 100 mg, 예컨대 약 0.01 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 100 μg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 50 μg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 10 μg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 1 μg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 0.1 μg/kg 체중, 약 0.1 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.1 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.1 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.1 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.1 μg 내지 약 100 μg/kg 체중, 약 0.1 μg 내지 약 10 μg/kg 체중, 약 0.1 μg 내지 약 1 μg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 100 μg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 50 μg/kg 체중, 약 1 μg 내지 약 10 μg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 100 μg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 50 μg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 50μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 100 μg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 10

mg/kg 체중, 약 100 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 1 mg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 10 mg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 10 mg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 50 mg 내지 약 100 mg/kg 체중이다.

[0364] 용량은 매일, 매주, 매월 또는 매년마다 1회 이상 또는 심지어 2 내지 20년마다 1회로 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 체액 또는 조직에서 표적화가능한 구축물 또는 복합체의 측정된 체류 시간 및 농도를 기준으로 하여 투여를 위한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 본 발명의 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 흉막내, 척수강내, 강내, 카테터를 통한 관류에 의해 또는 직접적 병변내 주사에 의한 것일 수 있다. 이는 매일 1회 이상, 매주 1회 이상, 매월 1회 이상 및 매년 1회 이상 투여될 수 있다.

[0365] 상기 기재는 본 발명의 다수의 측면 및 실시양태를 기재한다. 특허 출원은 상기 측면 및 실시양태의 모든 조합 및 치환을 구체적으로 고려한다.

[0366] 실시예

[0367] 본 발명은 이제 일반적으로 기재되고, 하기 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이며, 하기 실시예는 본 발명의 특정 측면 및 실시양태를 예시하기 위한 목적으로만 포함되고, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0368] 실시예 1 - NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 결합한다

[0369] NKG2D-결합 도메인은 정제된 재조합 NKG2D에 결합한다

[0370] 인간, 마우스 또는 시노몰구스 NKG2D 엑토도메인의 핵산 서열을 인간 IgG1 Fc 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 융합하고, 발현시키고자 하는 포유동물 세포 내로 도입하였다. 정제 후에, NKG2D-Fc 융합 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰다. 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 방지한 후에, NKG2D-결합 도메인을 적정하고, NKG2D-Fc 융합 단백질로 사전-흡착된 웰에 첨가하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다제에 접합되었으며 Fc 교차-반응성을 피하기 위해 인간 카파 경쇄를 특이적으로 인식하는 2차 항체를 사용하여 1차 항체 결합을 검출하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다제에 대한 기질인 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB)을 웰에 첨가하여 결합 신호를 시각화하였으며, 이의 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. NKG2D-결합 도메인 클론, 이소형 대조군 또는 양성 대조군 (서열식별번호: 101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 또는 이바이오사이언스(eBioscience)에서 입수가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함)을 각각의 웰에 첨가하였다.

[0371] 이소형 대조군은 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 대한 최소 결합을 나타낸 반면에, 양성 대조군은 재조합 항원에 가장 강하게 결합하였다. 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은, 클론마다 다른 친화도로이긴 하지만, 인간, 마우스 및 시노몰구스 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 걸쳐 결합을 나타냈다. 일반적으로, 각각의 항-NKG2D 클론은 인간 (도 3) 및 시노몰구스 (도 4) 재조합 NKG2D-Fc에 유사한 친화도로 결합하였지만, 마우스 (도 5) 재조합 NKG2D-Fc에 대해서는 더 낮은 친화도로 결합하였다.

[0372] NKG2D-결합 도메인은 NKG2D를 발현하는 세포에 결합한다

[0373] EL4 마우스 림프종 세포주를 인간 또는 마우스 NKG2D-CD3 제타 신호전달 도메인 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작하였다. NKG2D-결합 클론, 이소형 대조군 또는 양성 대조군을 100 nM 농도로 사용하여 EL4 세포 상에서 발현된 세포외 NKG2D를 염색하였다. 항체 결합을 형광단-접합된 항-인간 IgG 2차 항체를 사용하여 검출하였다. 세포를 유동 세포측정법에 의해 분석하였고, 모 EL4 세포와 비교한 NKG2D-발현 세포의 평균 형광 강도 (MFI)를 사용하여 배경 대비 배수 (FOB)를 계산하였다.

[0374] 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은 인간 및 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 결합하였다. 양성 대조군 항체 (서열식별번호: 101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 또는 이바이오사이언스에서 입수가능한 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 NKG2D (도 7)를 발현하는 세포에서 유사하였다.

[0375] 실시예 2 - NKG2D-결합 도메인은 천연 리간드가 NKG2D에 결합하는 것을 차단한다

[0376] ULBP-6과의 경쟁

[0377] 재조합 인간 NKG2D-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 감소시켰다. 포화 농도의 ULBP-6-His-비오틴을 웰에 첨가하고, 이어서 NKG2D-결합 도메인 클론을

첨가하였다. 2-시간 인큐베이션 후에, 웰을 세척하고, NKG2D-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 ULBP-6-His-비오틴을 서양고추냉이 퍼옥시다제 및 TMB 기질에 접합된 스트렙타비딘에 의해 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 배경을 차감한 후에, 웰에서 NKG2D-Fc 단백질에 대한 결합이 차단된 ULBP-6-His-비오틴의 백분율로부터 NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이적 결합을 계산하였다. 양성 대조군 항체 (서열식별번호: 101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 ULBP-6이 NKG2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소형 대조군은 ULBP-6과 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 8).

[0378] ULBP-6 서열은 서열식별번호: 108에 의해 나타내어진다.

[0379] MAAAAIPALLLCLPLLFLLFGWSRARRDDPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQGQVD
EKTFLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTMAWKAQNPVLREVVDILTEQLLDIQLENY
TPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSIDGQTFLLFDSEKRMWTTVHPGARKMK
EKWENDKDVAMSFHYISMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEPSAGAPLAMSSGTTQLRA
TATTLILCCLLIILPCFILPGI (SEQ ID NO:108)

[0380] MICA와의 경쟁

[0381] 재조합 인간 MICA-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 감소시켰다. NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가하고, 이어서 NKG2D-결합 도메인을 첨가하였다. 인큐베이션 및 세척 후에, MICA-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 사용하여 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 배경을 차감한 후에, MICA-Fc 코팅된 웰에 대한 결합이 차단된 NKG2D-Fc-비오틴의 백분율로부터 NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이적 결합을 계산하였다. 양성 대조군 항체 (서열식별번호: 101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인은 MICA가 NKG2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소형 대조군은 MICA와 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 9).

[0382] Rae-1 델타와의 경쟁

[0383] 재조합 마우스 Rae-1델타-Fc (알앤디 시스템즈(R&D Systems)로부터 구입함)를 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하여 비-특이적 결합을 감소시켰다. 마우스 NKG2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가하고, 이어서 NKG2D-결합 도메인을 첨가하였다. 인큐베이션 및 세척 후에, Rae-1델타-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NKG2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 사용하여 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 배경을 차감한 후에, Rae-1델타-Fc 코팅된 웰에 대한 결합이 차단된 NKG2D-Fc-비오틴의 백분율로부터 NKG2D-Fc 단백질에 대한 NKG2D-결합 도메인의 특이적 결합을 계산하였다. 양성 대조군 (서열식별번호: 101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 또는 이바이오사이언스에서 입수가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함) 및 다양한 NKG2D-결합 도메인 클론은 Rae-1델타가 마우스 NKG2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소형 대조군 항체는 Rae-1델타와 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 10).

[0384] 실시예 3 - NKG2D-결합 도메인 클론은 NKG2D를 활성화시킨다

[0385] 인간 및 마우스 NKG2D의 핵산 서열을 CD3 제타 신호전달 도메인을 코딩하는 핵산 서열에 융합시켜 키메라 항원 수용체 (CAR) 구축물을 수득하였다. 이어서, NKG2D-CAR 구축물을 깁슨(Gibson) 조립체를 사용하여 레트로바이러스 벡터 내로 클로닝하고, 레트로바이러스 생산을 위해 expi293 세포 내로 형질감염시켰다. EL4 세포를 8 μg/mL 폴리브렌과 함께 NKG2D-CAR을 함유하는 바이러스로 감염시켰다. 감염 24시간 후에, EL4 세포에서의 NKG2D-CAR의 발현 수준을 유동 세포측정법에 의해 분석하고, 세포 표면 상에 높은 수준의 NKG2D-CAR을 발현하는 클론을 선택하였다.

[0386] NKG2D-결합 도메인이 NKG2D를 활성화시키는지 여부를 결정하기 위해, 이들을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시키고, NKG2D-CAR EL4 세포를 항체 단편-코팅된 웰 상에서 4시간 동안 브레펠딘-A 및 모넨신의 존재 하에 배양하였다. NKG2D 활성화에 대한 지표인 세포내 TNF-α 생산을 유동 세포측정법에 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.

[0387] 실시예 4 - NKG2D-결합 도메인은 NK 세포를 활성화시킨다

[0388] 1차 인간 NK 세포

[0389] 인간 말초 혈액 버피 코트로부터 밀도 구배 원심분리를 사용하여 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 단리하였다. NK 세포 ($CD3^-$ $CD56^+$)를 자기 비드에 의한 음성 선택을 사용하여 PBMC로부터 단리하였으며, 단리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 >95%이었다. 이어서, 단리된 NK 세포를 100 ng/mL IL-2를 함유하는 배지에서 24-48시간 동안 배양한 후에, NKG2D-결합 도메인이 흡착되어 있는 마이크로플레이트의 웰로 옮기고, 형광단-접합된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양하였다. 배양 후에, NK 세포를 CD3, CD56 및 IFN-γ에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포측정법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN-γ 염색을 $CD3^-$ $CD56^+$ 세포에서 분석하여 NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN-γ 이중-양성 세포의 증가는 1개의 수용체보다는 2개의 활성화 수용체의 결속을 통해 더 우수한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (예를 들어, 서열식별번호: 101 또는 서열식별번호: 103에 의해 나타내어진 중쇄 가변 도메인 및 서열식별번호: 102 또는 서열식별번호: 104에 의해 나타내어진 경쇄 가변 도메인)은 이소형 대조군보다 $CD107a^+$ 및 IFN-$γ^+$가 되는 NK 세포의 더 높은 백분율을 나타냈다 (도 13 및 도 14는 NK 세포 준비를 위해 상이한 공여자의 PBMC를 각각 사용하는 2회의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

[0390] 1차 마우스 NK 세포

[0391] 비장을 C57Bl/6 마우스로부터 입수하고, 70 μm 세포 스트레이너를 통해 분쇄하여, 단일 세포 현탁액을 수득하였다. 세포를 펠릿화하고, ACK 용해 완충제 (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)으로부터 구입함, #A1049201; 155 mM 염화암모늄, 10 mM 중탄산칼륨, 0.01 mM EDTA) 중에 재현탁시켜, 적혈구를 제거하였다. 남아있는 세포를 100 ng/mL hIL-2와 함께 72시간 동안 배양한 후에 NK 세포 단리를 위해 수거하고 준비하였다. 이어서, 자기 비드에 의한 음성 고갈 기술을 사용하여 비장 세포로부터 NK 세포 ($CD3^-NK1.1^+$)를 전형적으로 >90% 순도로 단리하였다. 정제된 NK 세포를 100 ng/mL mIL-15를 함유하는 배지에서 48시간 동안 배양한 후에, NKG2D-결합 도메인이 흡착되어 있는 마이크로플레이트의 웰로 옮기고, 형광단-접합된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양하였다. NKG2D-결합 도메인-코팅된 웰에서의 배양 후에, NK 세포를 CD3, NK1.1 및 IFN-γ에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포측정법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN-γ 염색을 $CD3^-$ $NK1.1^+$ 세포에서 분석하여 NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN-γ 이중-양성 세포의 증가는 1개의 수용체보다는 2개의 활성화 수용체의 결속을 통해 더 우수한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (이바이오사이언스에서 입수가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨)은 이소형 대조군보다 $CD107a^+$ 및 IFN-$γ^+$가 되는 NK 세포의 더 높은 백분율을 나타냈다 (도 15 및 도 16은 NK 세포 준비를 위해 상이한 마우스를 각각 사용하는 2회의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

[0392] 실시예 5 - NKG2D-결합 도메인은 표적 종양 세포의 세포독성을 가능하게 한다

[0393] 인간 및 마우스 1차 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 발달시키는 세포-기반 검정을 사용하였다. Fc 영역은 하나의 표적화 아암으로서 사용된 반면에, Fab 단편 (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 표지하고, 배양 배지 중에 10^5개/mL로 재현탁시켰다. 이어서, 표지된 THP-1 세포를 마이크로타이터 플레이트의 웰에서 37℃에서 3시간 동안 NKG2D 항체 및 단리된 마우스 NK 세포와 합하였다. 인큐베이션 후에, 20 μL의 배양물 상청액을 제거하고, 200 μL의 유로퓸 용액과 혼합하고, 암흑 하에 15분 동안 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 시간-분해 형광 모듈이 장착된 페라스타(PheraStar) 플레이트 판독기에 의해 시간에 걸쳐 형광을 측정하고 (여기 337 nm, 방출 620 nm), 키트 지침에 따라 특이적 용해를 계산하였다.

[0394] 양성 대조군인 ULBP-6 (NKG2D에 대한 천연 리간드)은 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 표적 세포의 증가된 특이적 용해를 나타냈다. NKG2D 항체 또한 THP-1 표적 세포의 증가된 특이적 용해를 나타낸 반면에, 이소형 대조군 항체는 감소된 특이적 용해를 나타냈다. 점선은 항체를 첨가하지 않은 경우 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 세포의 특이적 용해를 나타낸다 (도 17).

[0395] 실시예 6 - NKG2D 항체는 높은 열안정성을 나타낸다

[0396] NKG2D-결합 도메인의 용융 온도를 시차 주사 형광측정법을 사용하여 검정하였다. 외삽된 겉보기 용융 온도는 전형적인 IgG1 항체에 비해 높았다 (도 18).

[0397] 실시예 7 - NKG2D 및 CD16의 가교에 의한 인간 NK 세포의 상승작용적 활성화

[0398] 1차 인간 NK 세포 활성화 검정

[0399] 밀도 구배 원심분리를 사용하여 말초 인간 혈액 버피 코트로부터 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 단리하였다. 음성 자기 비드 (스템셀(StemCell) # 17955)를 사용하여 PBMC로부터 NK 세포를 정제하였다. NK 세포는 유동 세포측정법에 의해 결정시 >90% $CD3^-CD56^+$이었다. 이어서, 세포를 100 ng/mL hIL-2 (페프로테크(Peprotech) #200-02)를 함유하는 배지에서 48시간 동안 확장시킨 후에 활성화 검정에 사용하였다. 항체를 96-웰 편평 바닥 플레이트 상에 100 μL 멸균 PBS 중 2 μg/mL (항-CD16, 바이오레전드(Biolegend) # 302013) 및 5 μg/mL (항-NKG2D, 알앤디 #MAB139)의 농도로 4℃에서 밤새 코팅한 후에, 웰을 철저히 세척하여 과잉의 항체를 제거하였다. 탈과립화의 평가를 위해, IL-2-활성화된 NK 세포를 100 ng/mL 인간 IL-2 (hIL2) 및 1 μg/mL APC-접합된 항-CD107a mAb (바이오레전드 # 328619)로 보충된 배양 배지 중에 $5x10^5$개 세포/mL로 재현탁시켰다. 이어서, $1x10^5$개 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 희석률로 첨가하였다. 플레이팅된 세포를 5% CO_2 하에 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. IFN-γ의 세포내 염색을 위해, NK 세포를 항-CD3 (바이오레전드 #300452) 및 항-CD56 mAb (바이오레전드 # 318328)로 표지하고, 후속적으로 고정시키고, 투과화시키고, 항-IFN-γ mAb (바이오레전드 # 506507)로 표지하였다. NK 세포를 살아있는 $CD56^+CD3^-$ 세포 상에서 게이팅한 후에 유동 세포측정법에 의해 CD107a 및 IFN-γ의 발현에 대해 분석하였다.

[0400] 수용체 조합의 상대 효력을 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 고도로 상승된 수준의 CD107a (탈과립화) (도 19a) 및/또는 IFN-γ 생산 (도 19b)을 유발하였다. 점선은 각각의 수용체의 개별 자극의 상가적 효과를 나타낸다.

[0401] 항-CD16, 항-NKG2D 또는 두 모노클로날 항체의 조합에 의한 플레이트-결합된 자극 4시간 후에 IL-2-활성화된 NK 세포의 CD107a 수준 및 세포내 IFN-γ 생산을 분석하였다. 그래프는 평균 (n = 2) ± SD를 나타낸다. 도 19a는 CD107a의 수준을 나타내고; 도 19b는 IFN-γ의 수준을 나타내고; 도 19c는 CD107a 및 IFN-γ의 수준을 나타낸다. 도 19a-19c에 제시된 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 사용하는 5회의 독립적인 실험을 나타낸다.

[0402] 실시예 8 - 세포 발현된 인간 암 항원에 대한 TriNKET 또는 mAb 결합의 평가

[0403] B7-H3을 발현하는 인간 암 세포주를 사용하여 B7-H3 표적화 클론으로부터 유래된 TriNKET의 종양 항원 결합을 평가하였다. 인간 유방암 세포주 BT-474 및 HCC1954 및 신암 세포주 786-O를 사용하여 세포 발현된 B7-H3에 대한 TriNKET의 결합을 평가하였다. 다양한 농도의 TriNKET 또는 모노클로날 항체를 얼음 상에서 20분 동안 세포에 결합하도록 한 후에, 세포를 세척하고, 결합된 TriNKET/모노클로날 항체의 양을 형광단 접합된 항-인간 IgG 2차 항체를 사용하여 측정하였다. 이어서, 세포를 유동 세포측정법에 의해 분석하고, 세포 발현된 B7-H3에 대한 결합 MFI를 다양한 농도에 대해 플롯팅하였다.

[0404] 도 35는 B7-H3-발현 인간 암 세포주 (A) 786-O, (B) BT-474 및 (C) HCC1954에 대한 B7-H3-표적화 TriNKET 및 그의 모 모노클로날 항체의 결합을 보여준다. 3개의 상이한 B7-H3 결합 도메인을 단일쇄 가변 단편으로 전환시키고, 동일한 NKG2D 결합 도메인을 갖는 TriNKET로서 발현시켰다. 13v1, M30 및 에노블리투주맙 B7-H3 표적화 도메인을 보유하는 TriNKET는 B7-H3-발현 인간 암 세포주에 대한 양성 결합을 나타냈다. 그러나, 모든 3종의 세포주에서, B7-H3 TriNKET는 그의 모 모노클로날 항체와 비교하여 더 약하게 결합하였다. 감소된 결합 친화도는 분자당 2개의 B7-H3 결합 도메인을 갖는 모 mAb와 비교하여 Fab에서 scFv로의 전환 및/또는 B7-H3에 대한 F3' TriNKET의 1가 결합에 기인할 수 있다.

[0405] 실시예 9 - 1차 인간 NK 세포 세포독성 검정

[0406] 인간 말초 혈액 버피 코트로부터 밀도 구배 원심분리를 사용하여 PBMC를 단리하고, 세척하고, NK 세포 단리를 위해 준비하였다. 자기 비드에 의한 음성 선택 기술을 사용하여 NK 세포를 단리하였다. 단리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 >90% CD3-CD56+이었다. 단리된 NK 세포를 밤새 휴지시키고, 다음 날 세포독성 검정에 사용하

였다.

[0407] DELFIA 세포독성 검정

[0408] 관심 표적인 B7-H3을 발현하는 인간 암 세포주를 배양물로부터 수거하고, 세포를 HBS로 세척하고, BATDA 시약 (퍼킨 엘머 C136-100)으로의 표지를 위해 성장 배지 중에 10^6개/mL로 재현탁시켰다. 표적 세포의 표지에 대해 제조업체의 지침을 따랐다. 표지 후에, 세포를 HBS로 3회 세척하고, 배양 배지 중에 0.5-1.0x10^5개/mL로 재현탁시켰다. 배경 웰을 제조하기 위해, 표지된 세포의 분취물을 따로 두고, 세포를 배지로부터 분리시켰다. 100 μl의 배지를 삼중으로 웰에 주의깊게 첨가하여 펠릿화된 세포를 건드리지 않도록 하였다. 100 μl의 BATDA 표지된 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 웰을 표적 세포로부터의 자발적 방출을 위해 저장하고, 표적 세포의 최대 용해를 위해 1% 트리톤-X를 첨가하여 준비하였다. B7-H3에 대한 모노클로날 항체 또는 TriNKET를 배양 배지 중에 희석하고, 50 μl의 희석된 mAb 또는 TriNKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴지된 및/또는 활성화된 NK 세포를 배양물로부터 수거하고; 이어서, 세포를 세척하고, 5:1의 E:T 비를 위해 배양 배지 중에 10^5-2.0x10^6개/mL의 농도로 재현탁시켰다. 50 μl의 NK 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여 총 200 μl 배양물 부피를 만들었다. 플레이트를 5% CO_2 하에 37℃에서 2-3시간 동안 인큐베이션한 후에 검정을 전개하였다.

[0409] 2-3시간 동안 배양한 후에, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 세포를 200xg로 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 20 μl의 배양물 상청액을 깨끗한 마이크로플레이트로 옮기고, 200 μl의 실온 유로퓸 용액 (퍼킨 엘머 C135-100)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고, 플레이트 진탕기 상에서 250 rpm으로 15분 동안 인큐베이션한 다음, 스펙트라맥스 i3X 기기를 사용하여 판독하였다. % 특이적 용해를 하기와 같이 계산하였다:

[0410] % 특이적 용해 = ((실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)) * 100%.

[0411] 도 36은 786-O (도 36a) 및 HCC1954 (도 36b) 암 세포주의 1차 NK 세포-매개된 사멸을 증진시키는데 있어서의 20 nM B7-H3 표적화 TriNKET 또는 모 mAb의 활성을 보여준다. TriNKET는 모 모노클로날 항체와 비교하여 B7-H3-발현 암 세포에 대한 약화된 결합을 가짐에도 불구하고, TriNKET는 모 mAb보다 786-O 및 HCC1954 암 세포의 NK 세포-매개된 용해를 더 잘 증진시켰다.

[0412] 실시예 10 - KHYG-1 CD16V 세포 세포독성 검정

[0413] KHYG-1 세포는 DSMZ로부터 수득된 고도로 세포독성인 NK 백혈병 세포주 (DSMZ # ACC725)이다. 모 KHYG-1 세포는 그의 세포 표면 상에 NKG2D를 발현하지만 CD16은 발현하지 않는다. 고친화도 인간 CD16으로 형질도입된 KHYG-1 세포를 세포 세포독성 검정에 사용하였다. KHYG-1 CD16V 세포를 밤새 휴지시키고, 다음 날 이펙터 세포로서 세포독성 분석에 사용하였다.

[0414] DELFIA 세포독성 검정

[0415] B7-H3을 발현하는 인간 암 세포주를 배양물로부터 수거하고, HBS로 세척하고, 제조업체의 지침에 따라 BATDA 시약 (퍼킨 엘머 C136-100)으로의 표지를 위해 성장 배지 중에 10^6개/mL로 재현탁시켰다. 표지 후에, 세포를 HBS로 3회 세척하고, 배양 배지 중에 0.5-1.0x10^5개/mL로 재현탁시켰다. 배경 웰을 제조하기 위해, 표지된 세포의 분취물을 따로 두고, 세포를 배지로부터 분리시켰다. 100 μl의 배지를 삼중으로 웰에 주의깊게 첨가하여 펠릿화된 세포를 건드리지 않도록 하였다. 100 μl의 BATDA 표지된 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 웰을 표적 세포로부터의 자발적 방출을 위해 저장하고, 표적 세포의 최대 용해를 위해 1% 트리톤-X를 첨가하여 준비하였다. B7-H3에 대한 모노클로날 항체 또는 TriNKET를 배양 배지 중에 희석하고, 50 μl의 희석된 mAb 또는 TriNKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴지된 KHYG-1 CD16V 세포를 배양물로부터 수거하고, 세척하고, 10:1의 E:T 비를 위해 배양 배지 중에 10^5-2.0x10^6개/mL로 재현탁시켰다. 50 μl의 KHYG-1 CD16V 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여 총 200 μl의 배양물 부피를 만들었다. 플레이트를 5% CO_2 하에 37℃에서 2-3시간 동안 인큐베이션한 후에 검정을 전개하였다.

[0416] 2-3시간 동안 배양한 후에, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 세포를 200xg로 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 20 μl의 배양물 상청액을 깨끗한 마이크로플레이트로 옮기고, 200 μl의 실온 유로퓸 용액 (퍼킨 엘머 C135-100)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고, 플레이트 진탕기 상에서 250

rpm으로 15분 동안 인큐베이션한 다음, 스펙트라맥스 i3X 기기를 사용하여 판독하였다. 특이적 용해를 하기와 같이 계산하였다:

[0417] % 특이적 용해 = ((실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)) * 100%.

[0418] 도 37a 및 도 37b는 B7-H3 표적화 TriNKET가 각각 BT-474 및 HCC1954 암 세포주의 KHYG-1-CD16V 세포 사멸을 유의하게 증진시킨다는 것을 보여준다. TriNKET는 모 mAb보다 더 낮은 EC_{50} 값으로 더 강력하고 더 높은 최대 용해에 도달하였다.

[0419] 실시예 11 - 공동-배양 활성화 검정

[0420] 인간 말초 혈액 버피 코트로부터 밀도 구배 원심분리를 사용하여 PBMC를 단리하였다. 단리된 PBMC를 세척하고, 1차 배양 배지에서 $1x10^6$개/mL로 밤새 휴지시켰다. B7-H3을 발현하는 인간 암 세포주를 배양물로부터 수거하고, 세포를 $2x10^6$개/mL로 조정하였다. B7-H3 TriNKET, B7-H3 모 모노클로날 항체 또는 hIgG1 이소형 대조군을 배양 배지 중에 희석하였다. 휴지된 PBMC를 배양물로부터 수거하고, 세척하고, 배양 배지 중에 $4x10^6$개/mL로 재현탁시켰다. 배양물 활성화를 위해 PBMC에 IL-2 및 형광단 접합된 항-CD107a를 첨가하였다. 세포내 시토카인 염색을 위해 브레펠딘-A 및 모넨신을 배양 배지 중에 희석하여 세포로부터의 단백질 수송을 차단하였다. 50 μl의 종양 표적, mAb/TriNKET, BFA/모넨신 및 PBMC를 96-웰 플레이트에 첨가하여 200 μl의 총 배양물 부피를 만들었다. 플레이트를 4시간 동안 배양한 후에 FACS 분석을 위해 샘플을 준비하였다.

[0421] 4-시간 배양물 활성화 후에, CD3, CD56 및 IFNγ에 대한 형광단 접합된 항체를 사용하는 유동 세포측정법에 의한 분석을 위해 세포를 준비하였다 (표 13). CD3-CD56+ 집단에서 CD107a 및 IFNγ 염색을 분석하여 NK 세포 활성화를 평가하였다.

[0422] 표 13

[0423]

채널	FITC	PE	PerCP	APC	APC-Cy7	421
마커	CD3	IFNγ	CD45	CD107a	L/D	CD56

[0424] FSC 대 SSC 플롯을 사용하여 관심 세포를 확인하고, 세포 주위에 적절하게 형상화된 게이트를 드로잉하였다. 게이팅된 세포 내에서, FSC-H 대 FSC-A 플롯을 관찰하여 이중 세포를 제거하였다. 단일 세포 집단 내에서, 살아있는 세포를 게이팅하였다. 살아있는 세포 내에서, NK 세포는 CD56+CD3-으로 확인되었다. NK 세포 집단 내에서 CD107a 탈과립화 및 IC IFNγ를 분석하였다.

[0425] PBMC를 B7-H3 TriNKET, 모노클로날 항체 또는 이소형 hIgG1 이소형 대조군의 존재 하에 BT-474 및 786-O 세포와 공동-배양하였다. 도 38a 및 도 38b는 각각 B7-H3-발현 암 세포 BT-474 및 786-O와의 공동-배양 후에 IFNγ 및 CD107a 둘 다를 발현하는 NK 세포의 백분율을 보여준다. 모든 B7-H3 TriNKET 및 모 모노클로날 항체는 인간 NK 세포에서 세포내 IFNγ 및 CD107a 탈과립화를 유도하였다. 이소형 대조군 처리는 NK 세포를 전혀 활성화시키지 않았지만, IFNγ 및 CD107a 이중-양성 NK 세포의 백분율은 그의 각각의 모 mAb와 비교하여 10 μg/mL의 B7-H3 TriNKET로 처리된 공동-배양물에서 더 높았으며, 이는 TriNKET가 그의 모 mAb보다 NK 세포를 더 잘 자극한다는 것을 나타낸다.

[0426] 참조로 포함

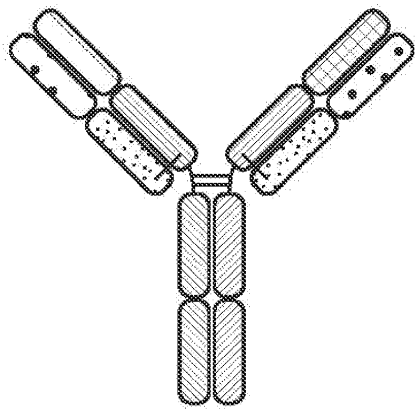
[0427] 본원에 언급된 각각의 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0428] 등가물

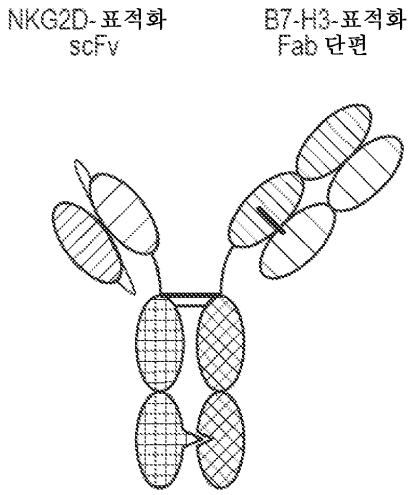
[0429] 본 발명은 본 발명의 취지 또는 본질적인 특징을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기보다는 모든 면에서 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 상세한 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 지시되고, 청구범위와 등가의 의미 및 범위 내에 속하는 모든 변경은 본원에 포함되는 것으로 의도한다.

도면

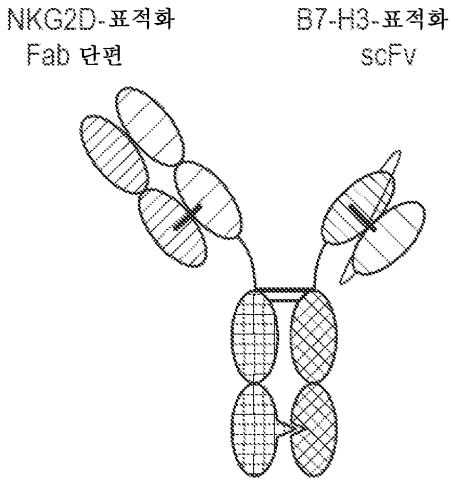
도면1



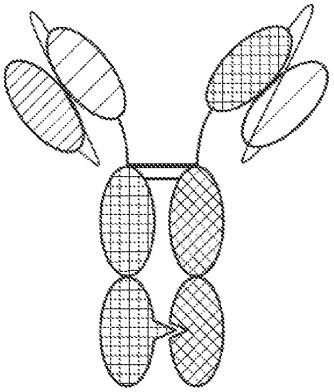
도면2a



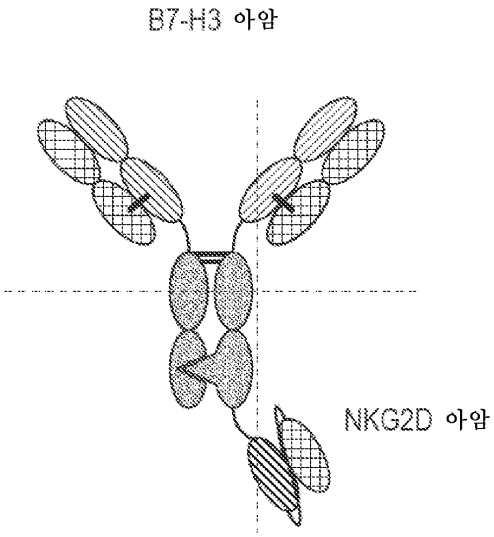
도면2b



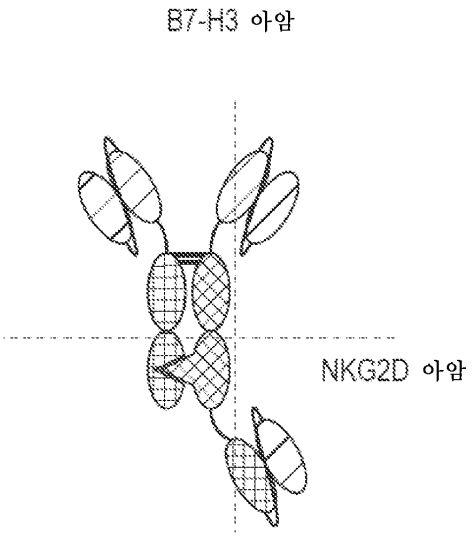
도면2c



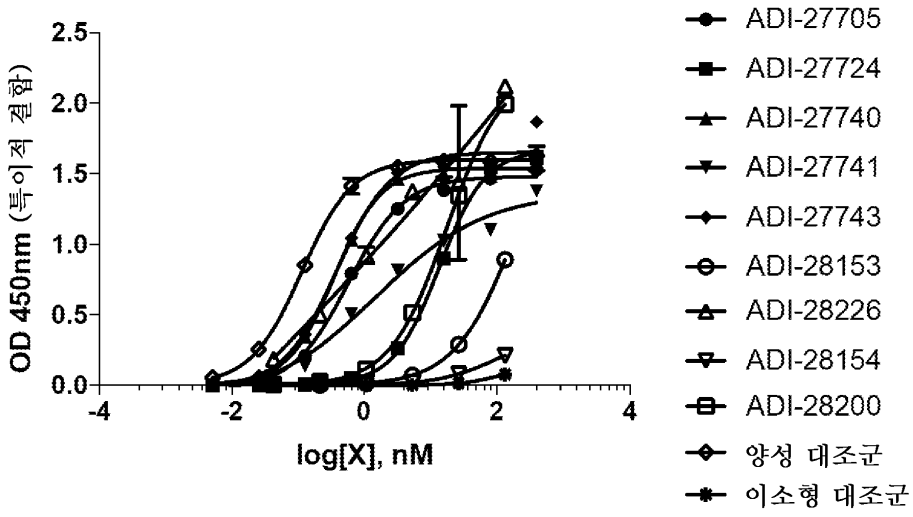
도면2d



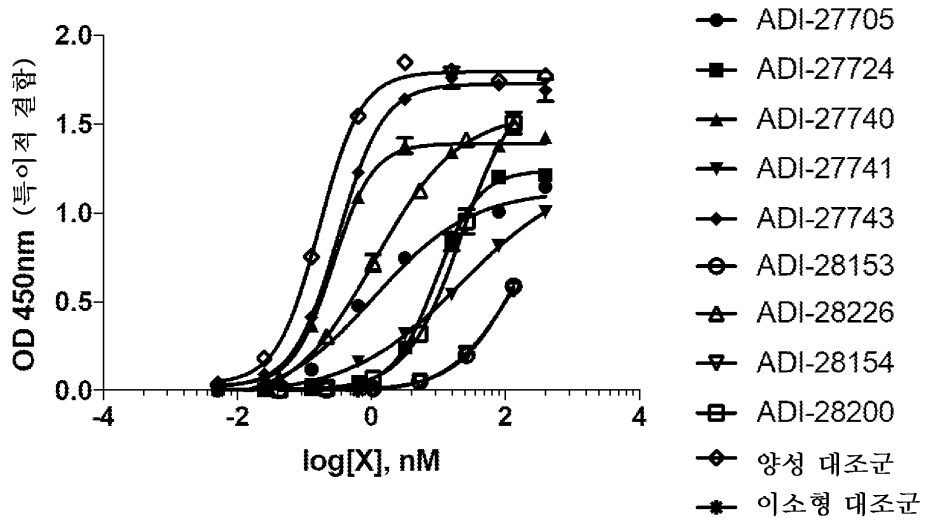
도면2e


B7-H3 아암
NKG2D 아암

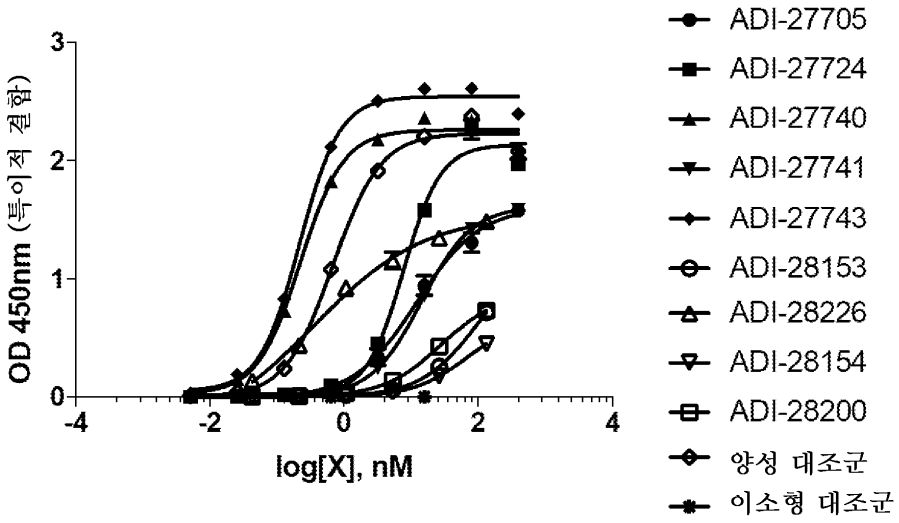
도면3


OD 450nm (특이적 결합)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
양성 대조군
이소형 대조군

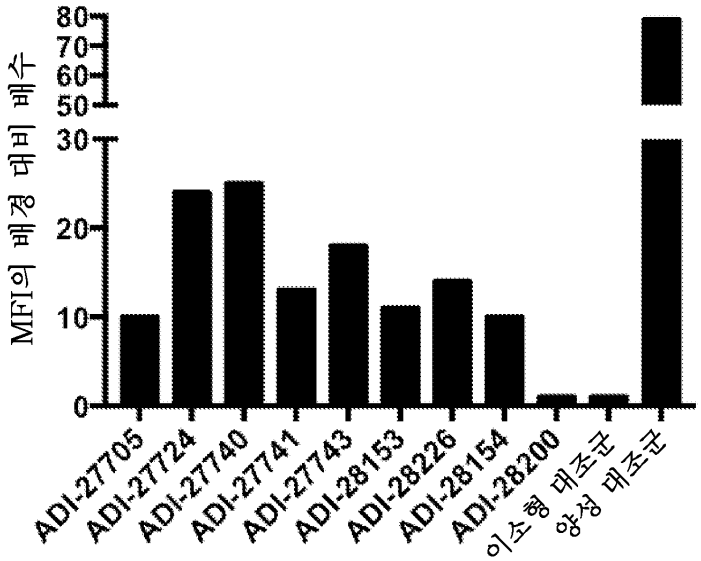
도면4


OD 450nm (특이적 결합)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
양성 대조군
이소형 대조군

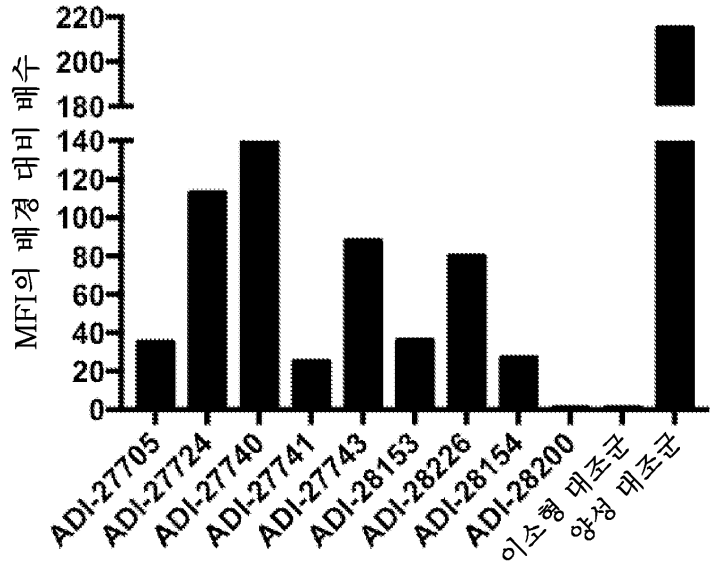
도면5


OD 450nm (특이적 결합)
3
2
1
0
-4
-2
0
2
4
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
양성 대조군
이소형 대조군

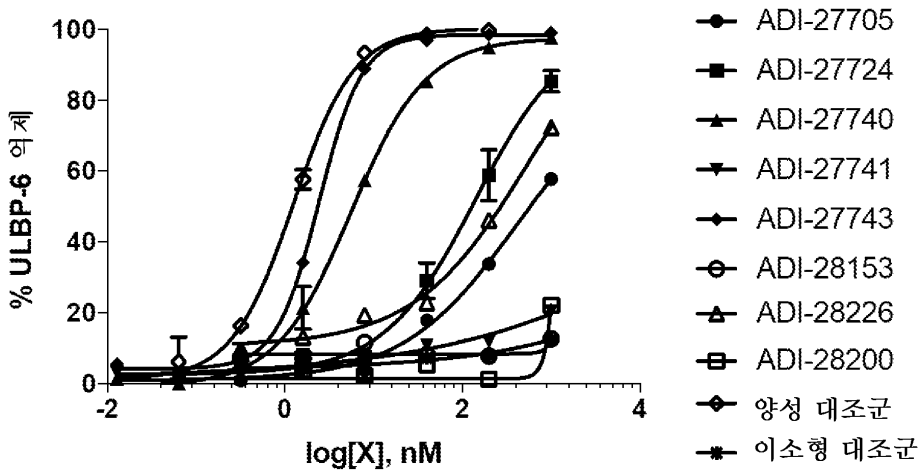
도면6


MFI의 배경 대비 배수
80
70
60
50
30
20
10
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

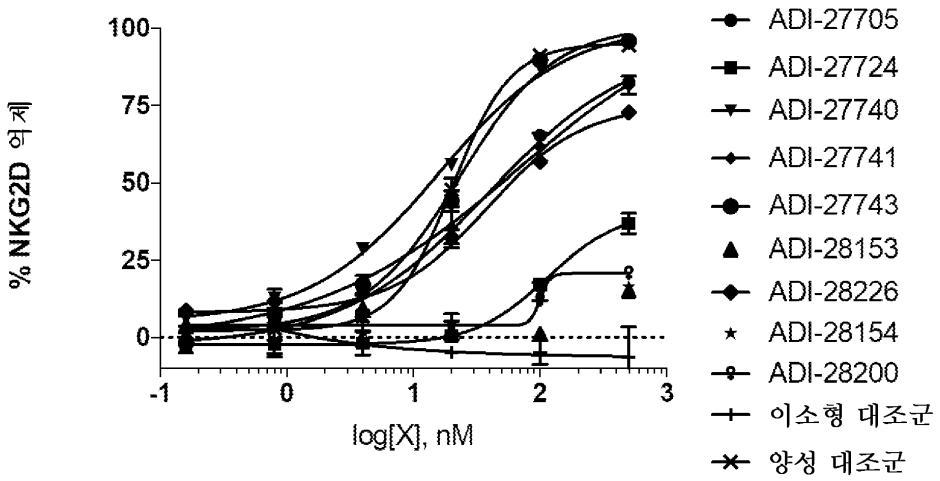
도면7


MFI의 배경 대비 배수
220
200
180
140
120
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

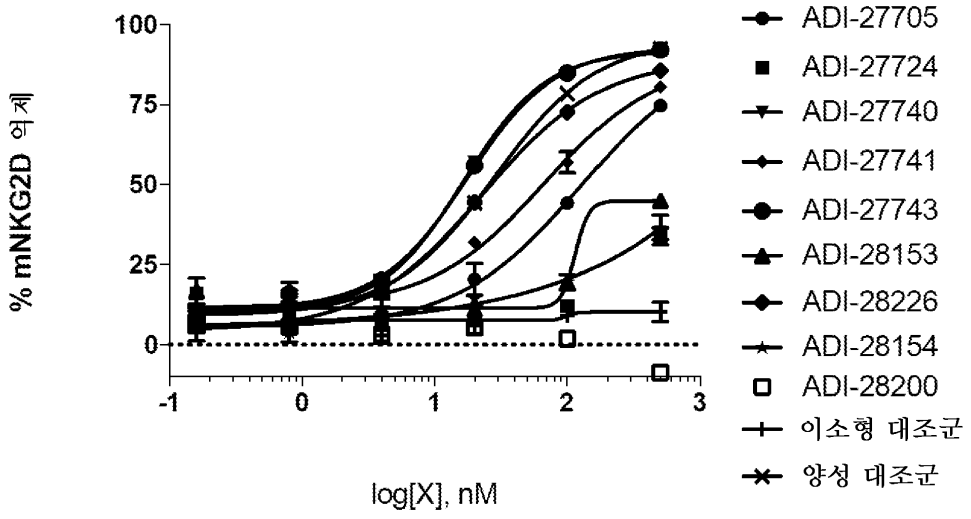
도면8


% ULBP-6 억제
100
80
60
40
20
0
-2
0
2
4
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28200
양성 대조군
이소형 대조군

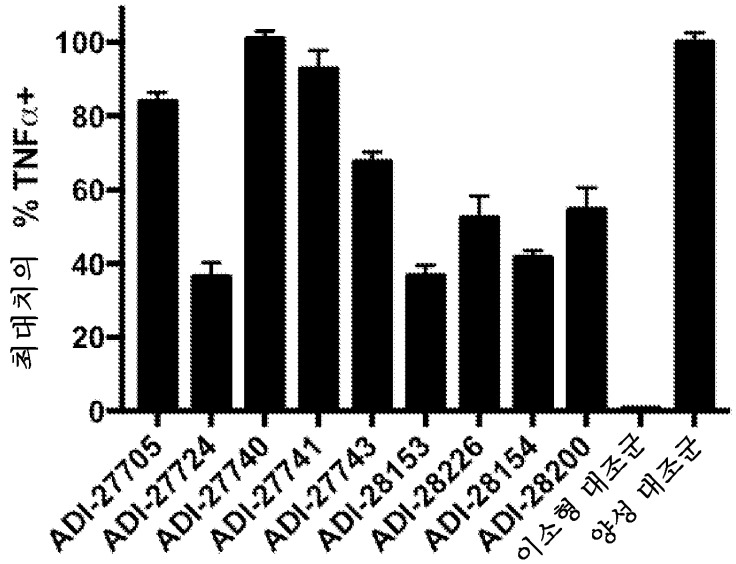
도면9


% NKG2D 억제
100
75
50
25
0
-1
0
1
2
3
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

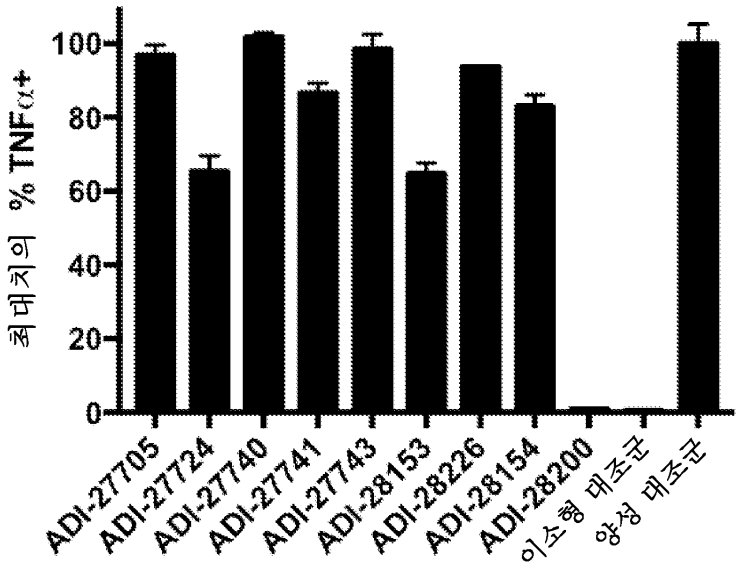
도면10


% mNKG2D 억제
100
75
50
25
0
-1
0
1
2
3
log[X], nM
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

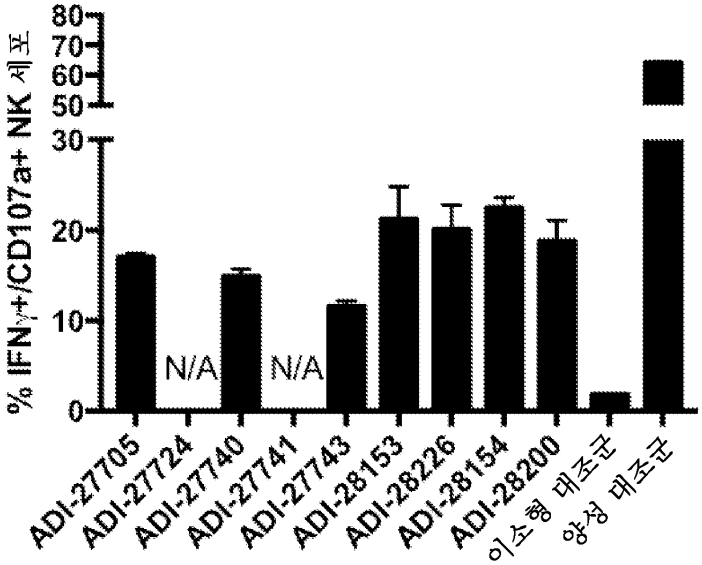
도면11


최대치의 % TNFα+
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

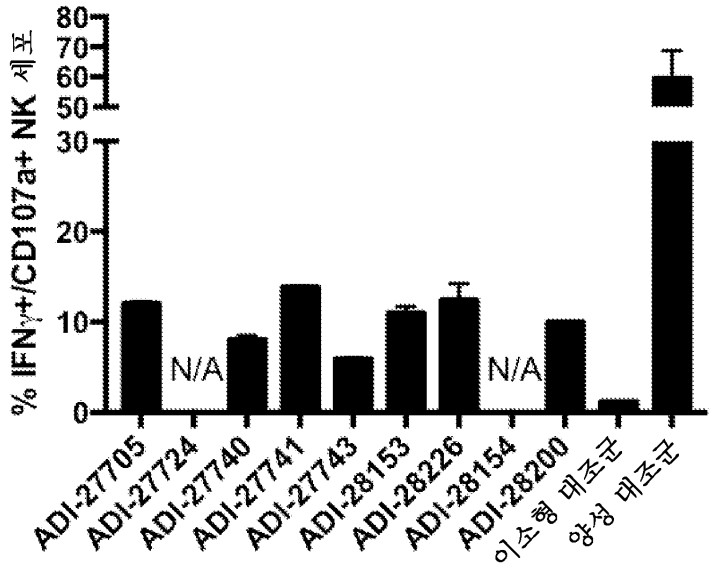
도면12


최대치의 % TNFα+
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

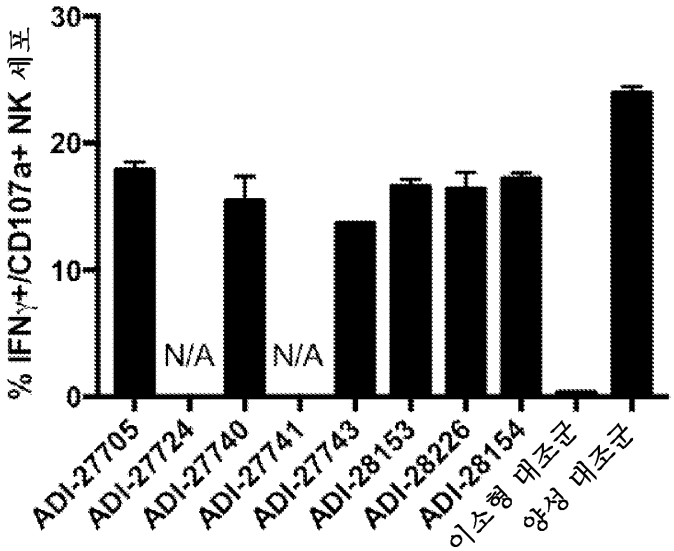
도면13


% IFNγ+/CD107a+ NK 세포
80
70
60
50
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

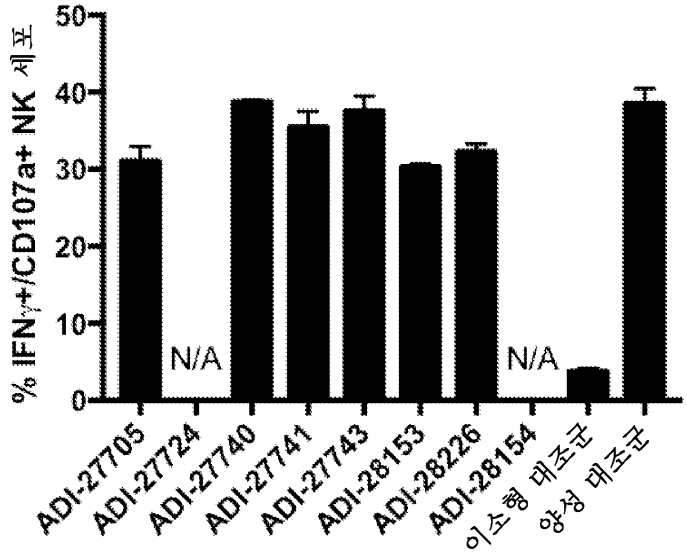
도면14


% IFNγ+/CD107a+ NK 세포
80
70
60
50
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
ADI-28200
이소형 대조군
양성 대조군

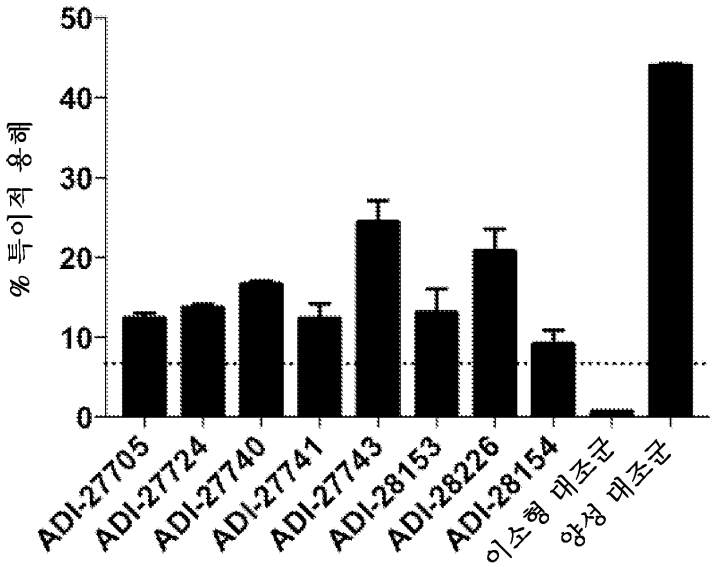
도면15


% IFNγ+/CD107a+ NK 세포
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
이소형 대조군
양성 대조군

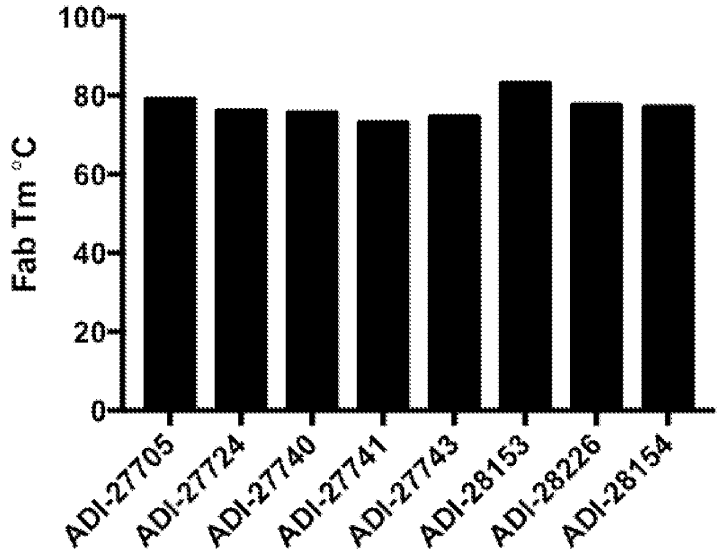
도면16


% IFNγ+/CD107a+ NK 세포
50
40
30
20
10
0
N/A
N/A
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
이소형 대조군
양성 대조군

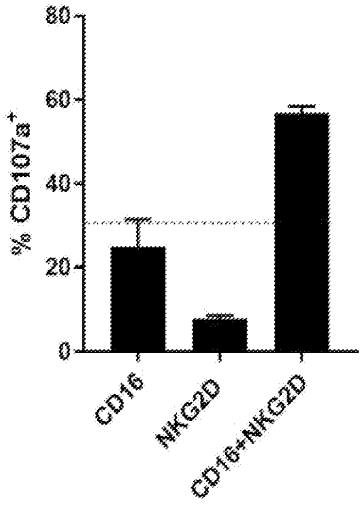
도면17


% 특이적 용해
50
40
30
20
10
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154
이소형 대조군
양성 대조군

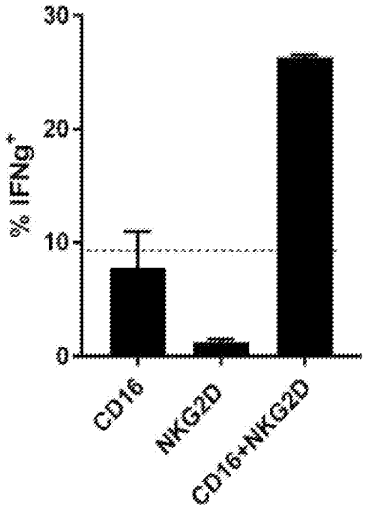
도면18


Fab Tm °C
100
80
60
40
20
0
ADI-27705
ADI-27724
ADI-27740
ADI-27741
ADI-27743
ADI-28153
ADI-28226
ADI-28154

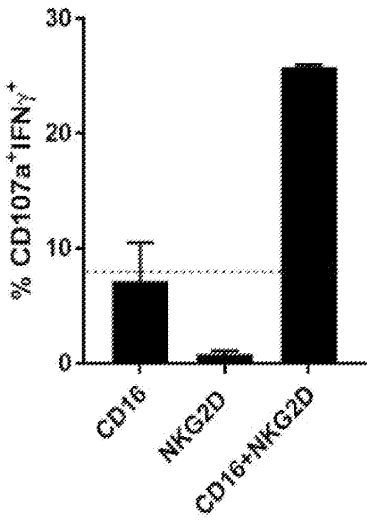
도면19a


80
60
40
20
0
% CD107a+
CD16
NKG2D
CD16+NKG2D

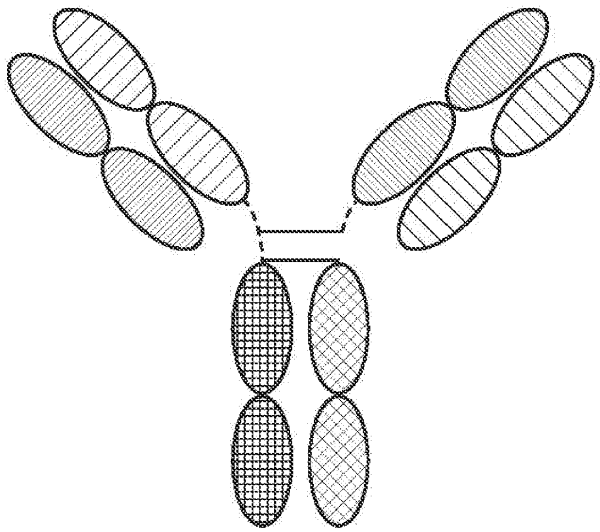
도면19b


30
20
10
0
% IFNg+
CD16
NKG2D
CD16+NKG2D

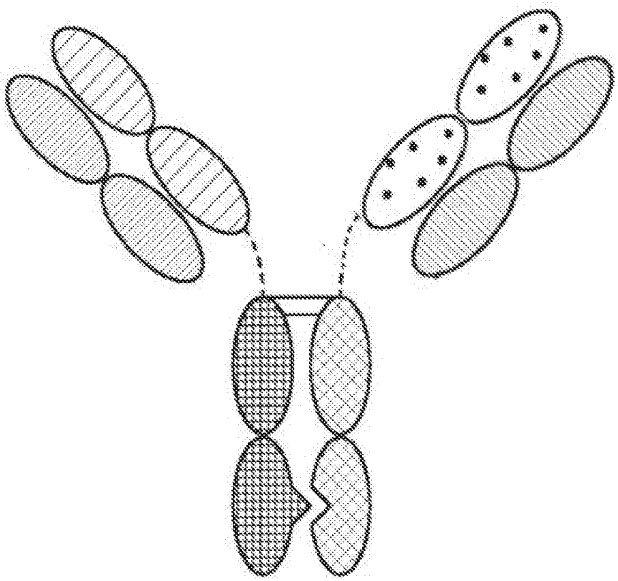
도면19c



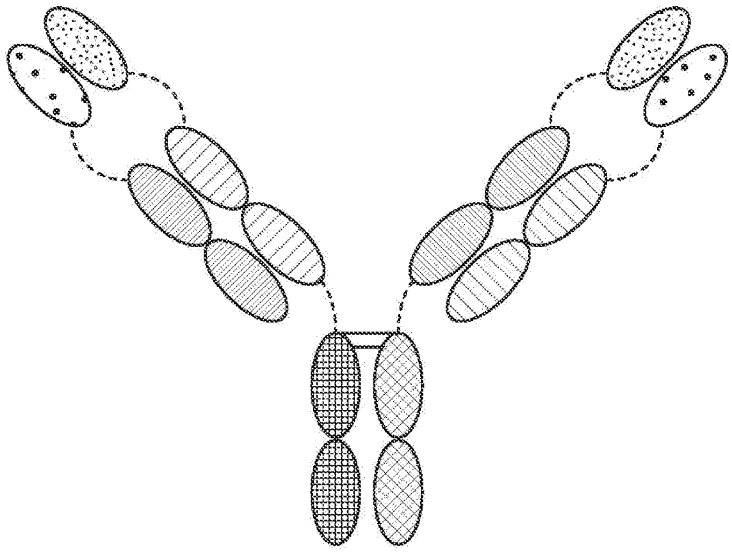
도면20



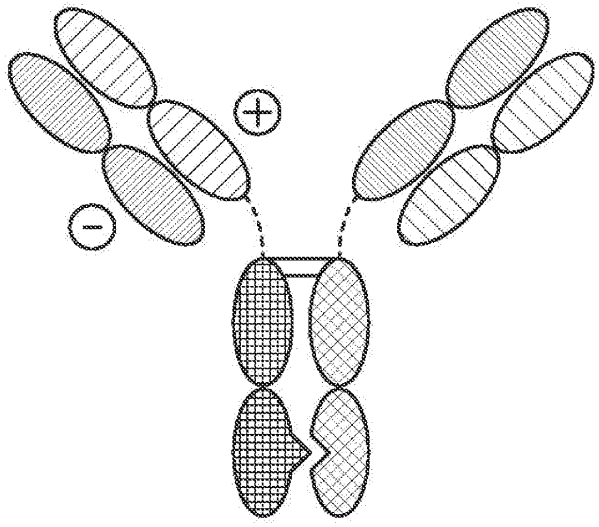
도면21



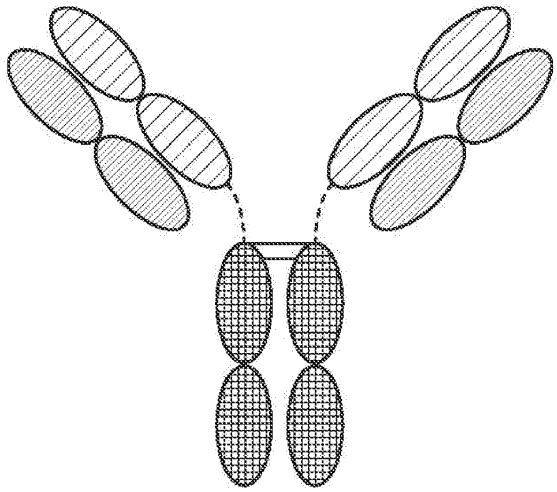
도면22



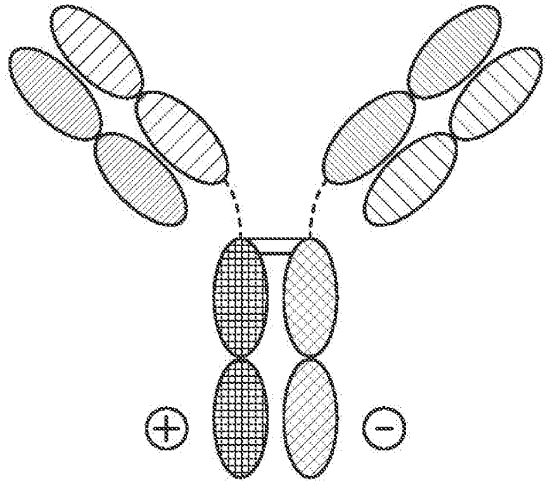
도면23



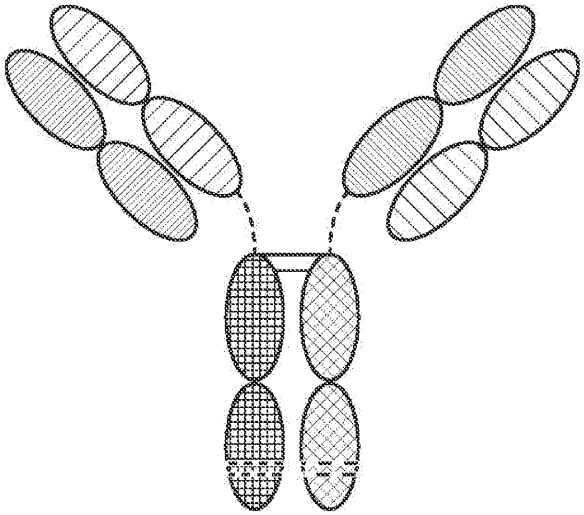
도면24



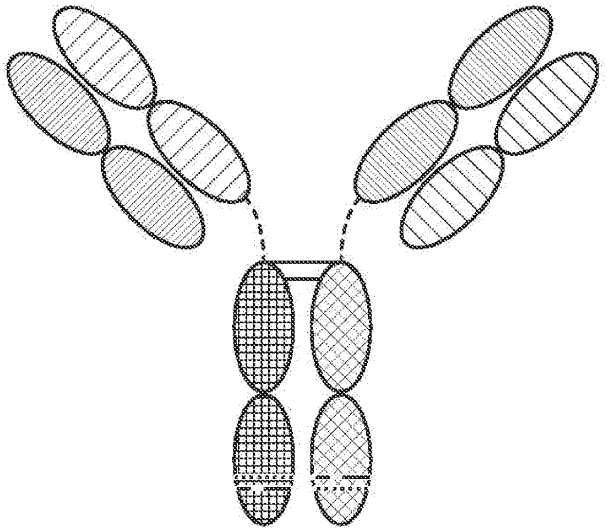
도면25



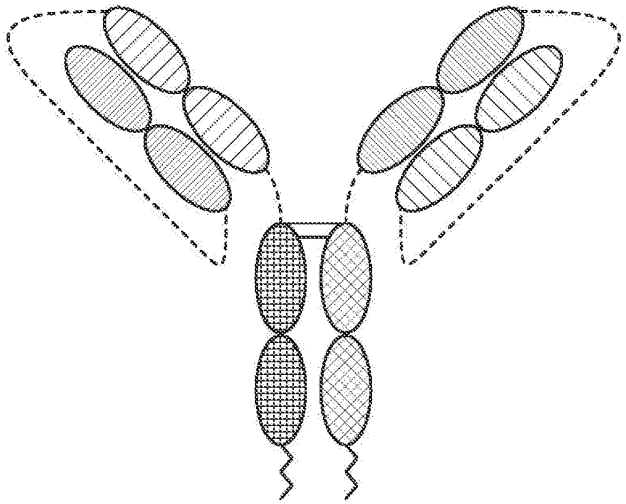
도면26



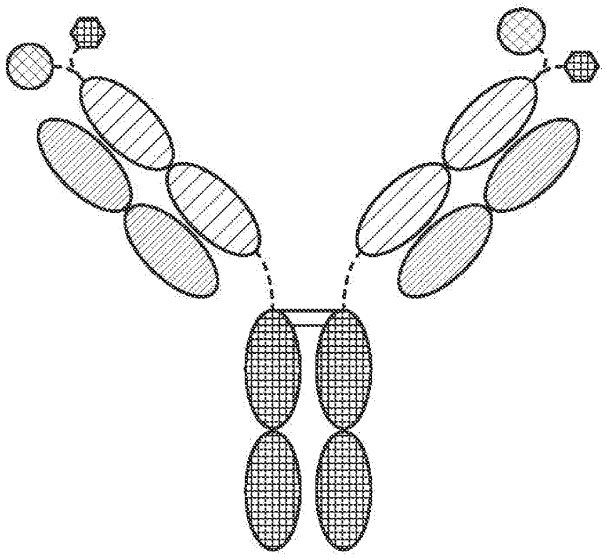
도면27



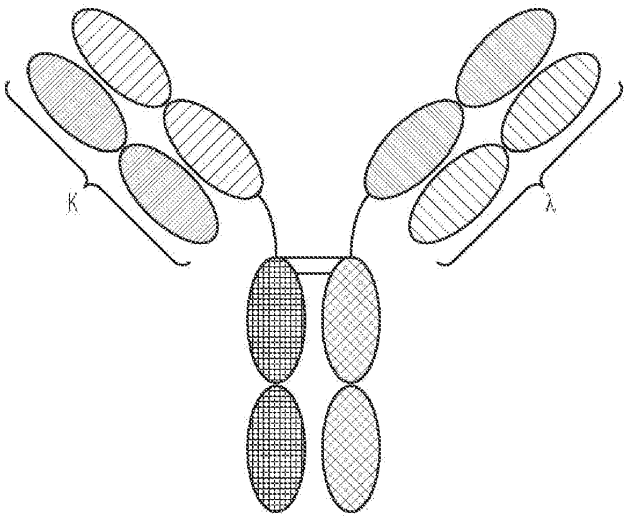
도면28



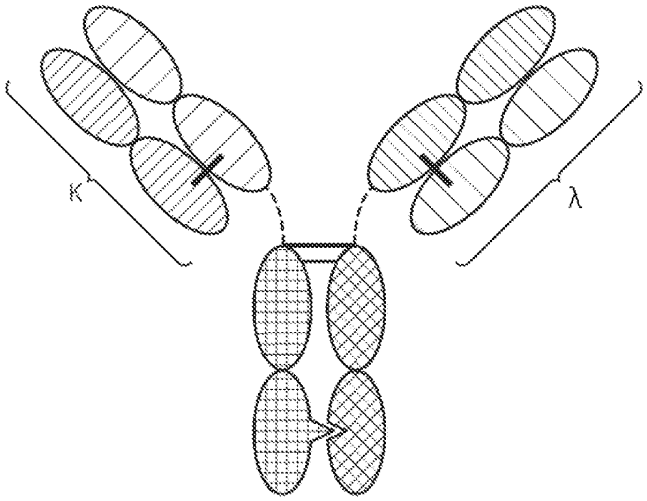
도면29



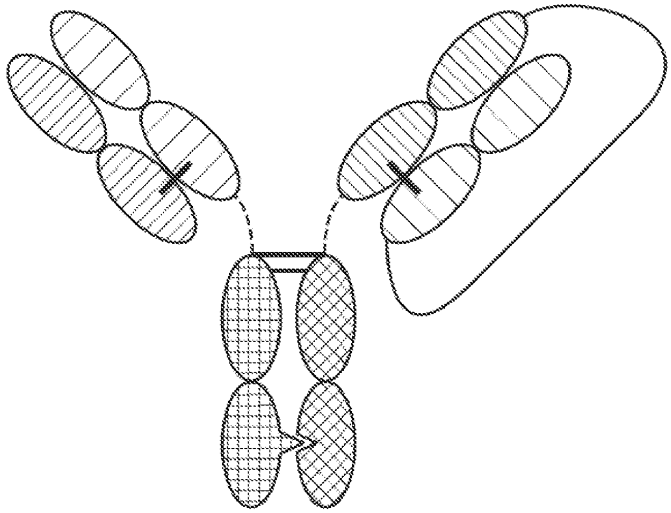
도면30a



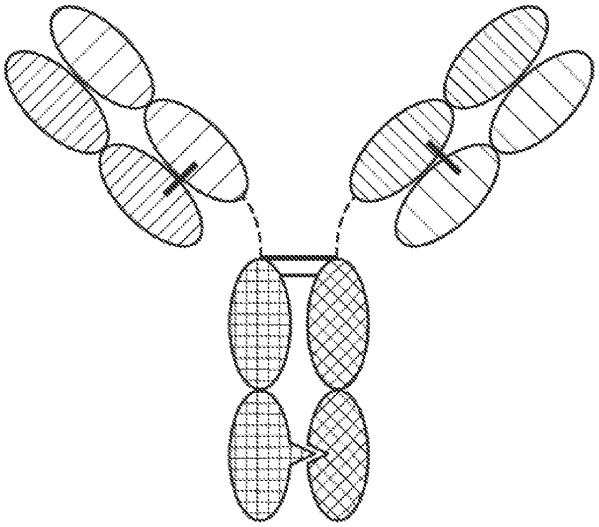
도면30b



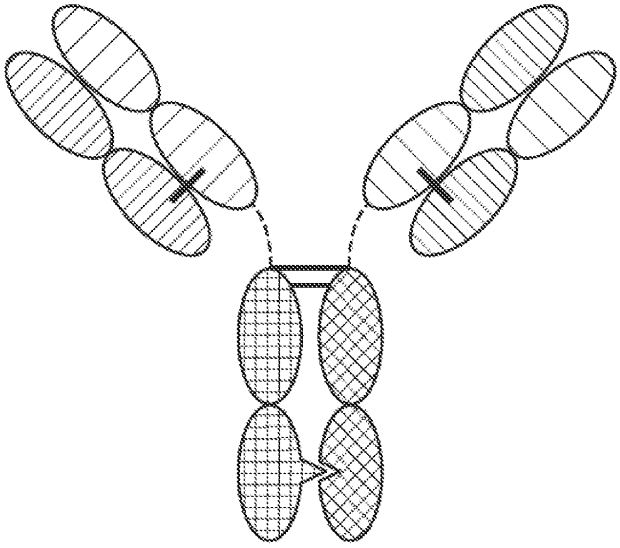
도면31



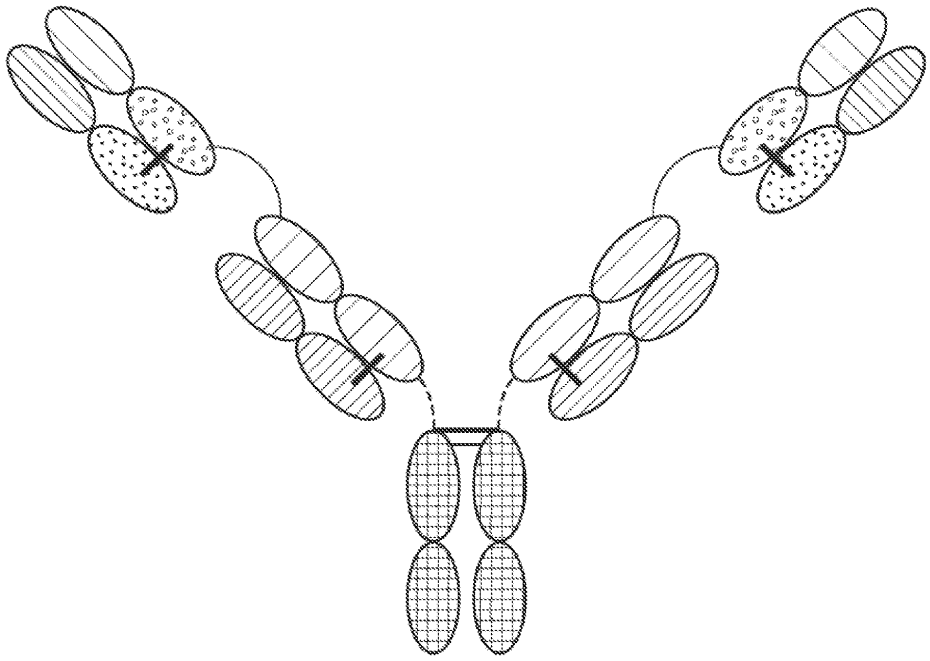
도면32



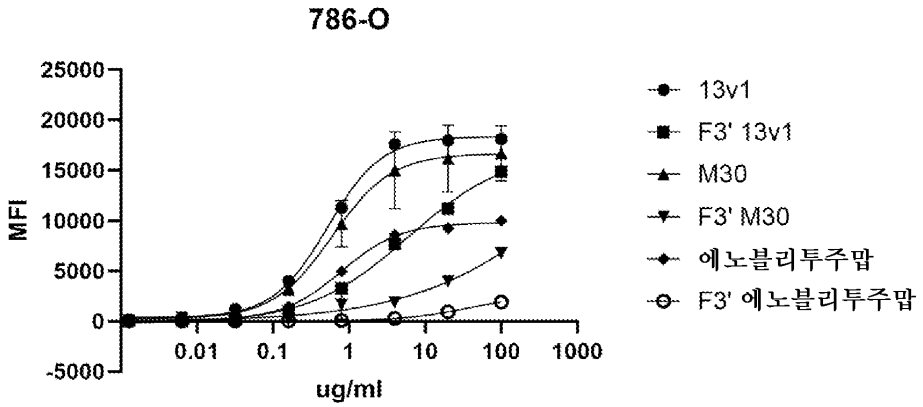
도면33



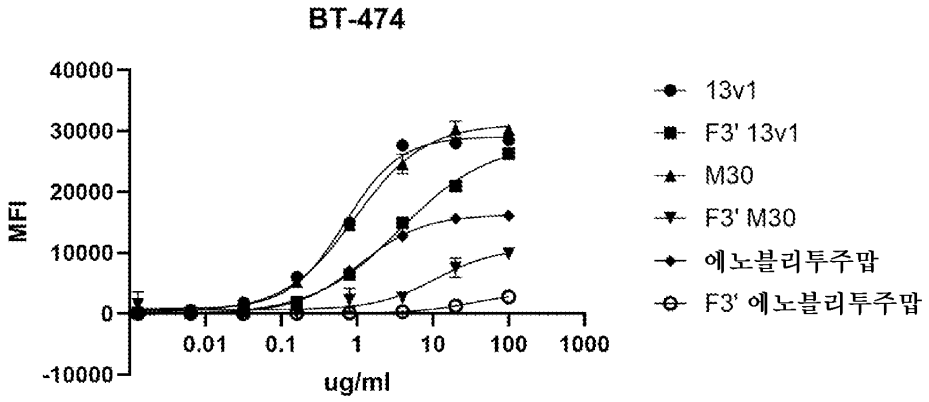
도면34



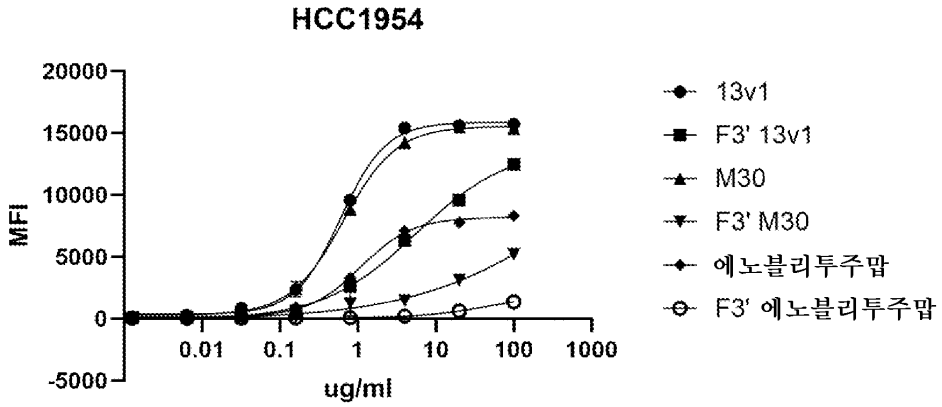
도면35a



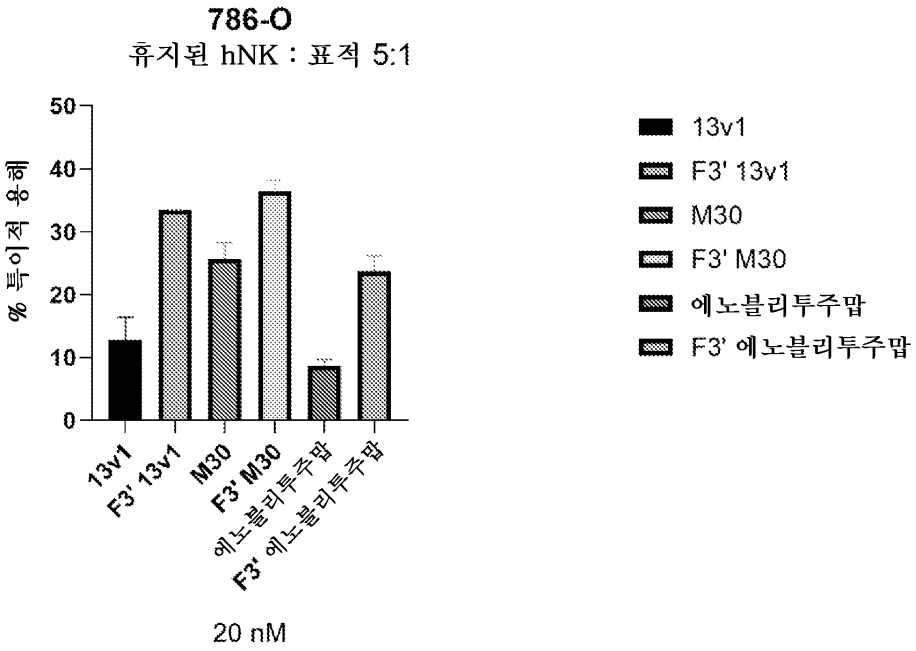
도면35b



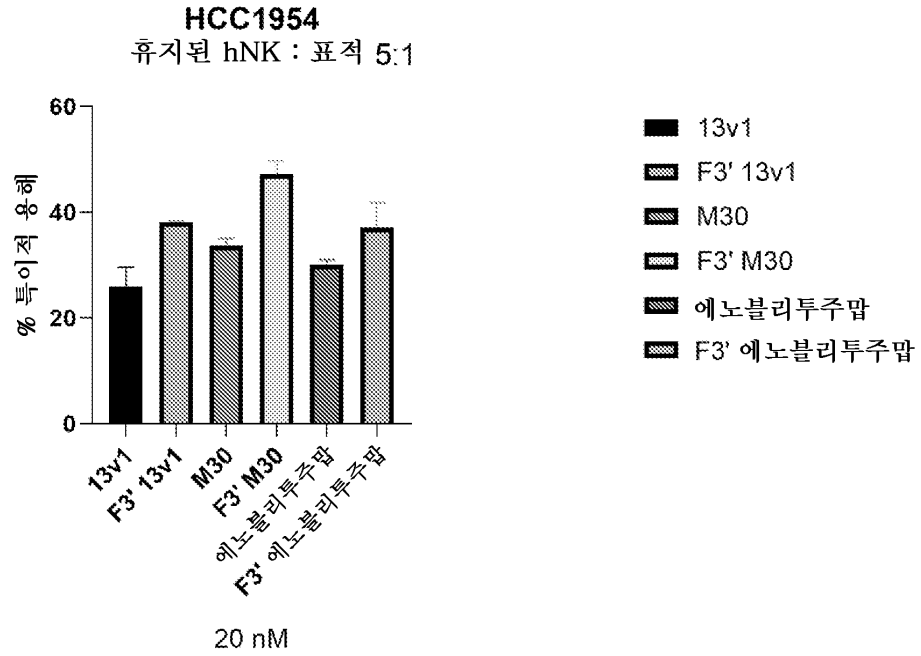
도면35c


HCC1954
MFI
20000
15000
10000
5000
0
-5000
0.01
0.1
1
10
100
1000
ug/ml
13v1
F3' 13v1
M30
F3' M30
에노블리투주맙
F3' 에노블리투주맙

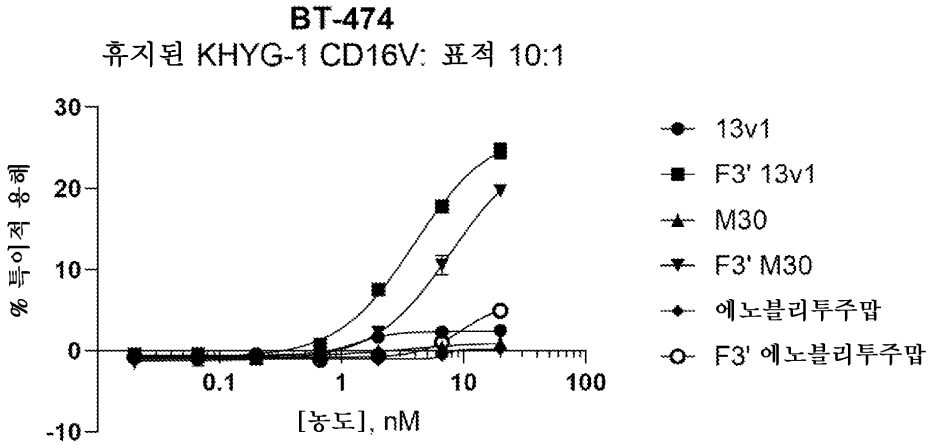
도면36a


786-O
휴지된 hNK : 표적 5:1
% 특이적 용해
50
40
30
20
10
0
13v1
F3' 13v1
M30
F3' M30
에노블리투주맙
F3' 에노블리투주맙
20 nM

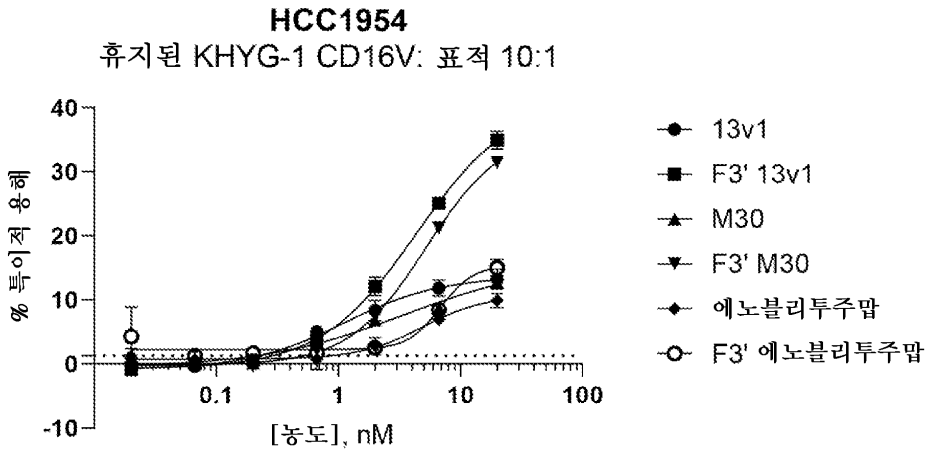
도면36b


HCC1954
휴지된 hNK : 표적 5:1
% 특이적 용해
60
40
20
0
13v1
F3' 13v1
M30
F3' M30
에노블리투주맙
F3' 에노블리투주맙
20 nM
13v1
F3' 13v1
M30
F3' M30
에노블리투주맙
F3' 에노블리투주맙

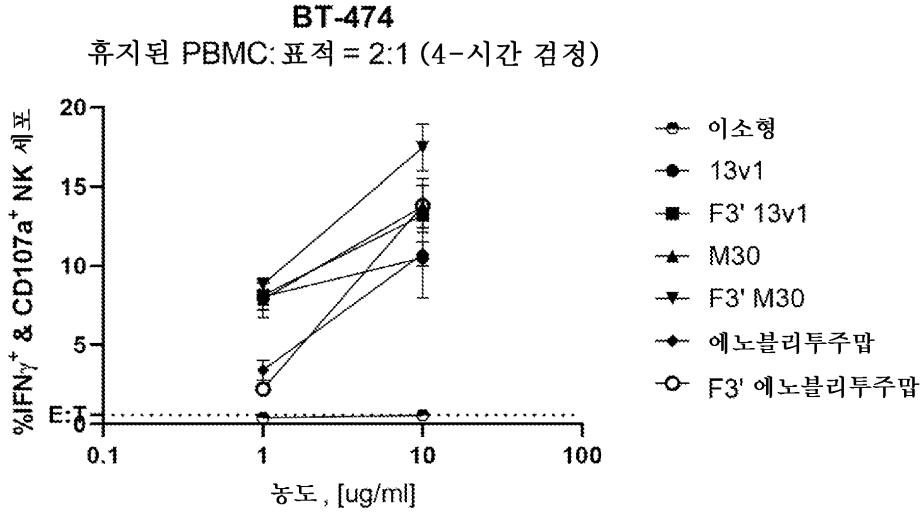
도면37a


BT-474
휴지된 KHYG-1 CD16V: 표적 10:1
% 특이적 용해
30
20
10
0
-10
0.1
1
10
100
[농도], nM
13v1
F3' 13v1
M30
F3' M30
에노블리투주맙
F3' 에노블리투주맙

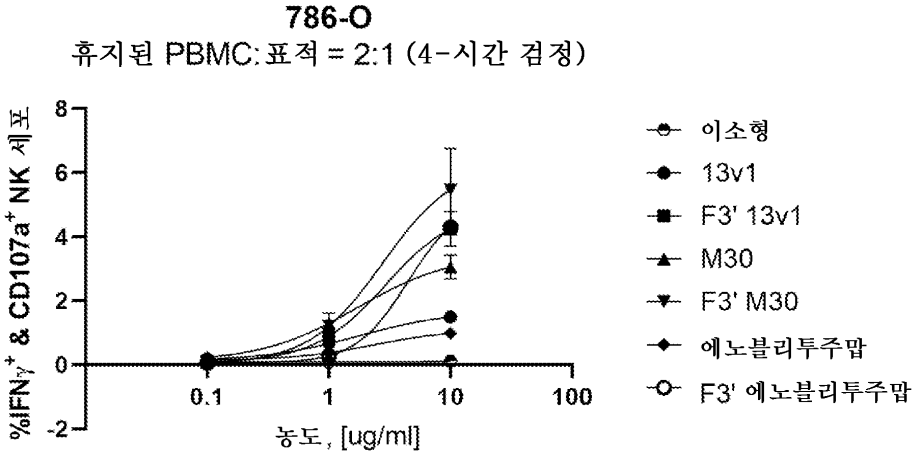
도면37b



도면38a



도면38b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

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

<130> DFY-059WO

<150> 62/716,106

<151> 2018-08-08

<150> 62/716,109

<151> 2018-08-08

<150> 62/716,113

<151> 2018-08-08

<160> 391

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 3

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 4
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

<210> 5

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

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

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

<210> 6

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 6

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

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

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

<210> 7

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

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

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

<210> 8

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 10

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 12

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

<210> 13
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 13
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

<210> 14
<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 15

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 16
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 17
<211> 117
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 19
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

<210> 20
<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 22
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 22
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 23
<211> 117
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
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> 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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 28
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 28
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 29
<211> 117
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 30

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

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

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

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

50 55 60

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

<210> 31
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 31
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

<210> 32
<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 34
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 35
<211> 117
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 37
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 37
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

<210> 38
<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 40
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 40
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 41
<211> 125
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Ser Ser Ile Arg His Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

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

Lys

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 43
Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 44
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 45
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 45

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

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

1 5 10 15

Ala

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210>

49

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

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

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

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

35 40 45

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

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 51
Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10
<210> 52
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 52
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 53
Ala Arg Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Gln Gln Phe Asp Thr Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 57

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 58
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 58
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 59

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Gly Arg Lys Ala Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 60

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

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

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

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

Lys

<210> 61
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

100 105 110

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

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 62

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

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

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

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 63

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

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

1 5 10 15

Gly

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120

<210> 70

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

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

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

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

1 5 10 15

Val

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

Gln Gln Asp Asp Tyr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 77

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Gly Ala Gly Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 81

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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

1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

Gln Gln Gly Val Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 85

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

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

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

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Met Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86

<211> 107

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

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

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

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

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

<210> 87
<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 87
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 88
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 89
<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

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

1 5 10 15

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 91

<211> 7

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Gln Gln Gly Val Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

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

1 5 10 15

Gly

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

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

1 5 10 15

Asp Val

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

Gln Gln Ser Asp Asn Trp Pro Phe Thr

1 5

<210> 101

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 102

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Phe Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 103

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 104

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

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

1 5 10 15

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

Ala Arg Ala Arg Gly Pro Trp Ser Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 108

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gln Thr Phe Leu Leu Phe Asp Ser Glu Lys Arg Met Trp Thr Thr

145 150 155 160

Val His Pro Gly Ala Arg Lys Met Lys Glu Lys Trp Glu Asn Asp Lys

165 170 175

Asp Val Ala Met Ser Phe His Tyr Ile Ser Met Gly Asp Cys Ile Gly

180 185 190

Trp Leu Glu Asp Phe Leu Met Gly Met Asp Ser Thr Leu Glu Pro Ser

195 200 205

Ala Gly Ala Pro Leu Ala Met Ser Ser Gly Thr Thr Gln Leu Arg Ala

210 215 220

Thr Ala Thr Thr Leu Ile Leu Cys Cys Leu Leu Ile Ile Leu Pro Cys
225 230 235 240
Phe Ile Leu Pro Gly Ile
245

<210> 109
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 109
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 Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Ser Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr 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
Gly Arg Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 110
<211> 7

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 110

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

1 5

<210> 111

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

Ser Ser Asp Ser Ser Ala

1 5

<210> 112

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 113

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Asn Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala

1 5

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 117

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

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

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

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Thr Thr Ala Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala
115

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

Asn Tyr Asp Ile Asn
1 5

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

Trp Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Thr Gln Tyr
1 5 10

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

Gln Thr Thr Ala Thr Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 121

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

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

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His
1 5 10

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1 5

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 125

<211> 534

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala
1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln
20 25 30

Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu
35 40 45

Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn

50 55 60

Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala

65 70 75 80

Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe

85 90 95

Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val

100 105 110

Arg Val Ala Asp Glu Gly Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Gln Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val

165 170 175

Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr

180 185 190

Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Ile Leu

195 200 205

Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn

210 215 220

Pro Val Leu Gln Gln Asp Ala His Ser Ser Val Thr Ile Thr Pro Gln

225 230 235 240

Arg Ser Pro Thr Gly Ala Val Glu Val Gln Val Pro Glu Asp Pro Val

245 250 255

Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu Arg Cys Ser Phe Ser Pro

260 265 270

Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr

275 280 285

Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Thr Glu Gly Arg Asp Gln Gly

290 295 300

Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln

305 310 315 320

Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val Arg Val Ala Asp Glu Gly

325 330 335

Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val

340 345 350

Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala

420 425 430

Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp

435 440 445

Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro

450 455 460

Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu

465 470 475 480

Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys

485 490 495

Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly

500 505 510

Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp

515 520 525

Asp Gly Gln Glu Ile Ala

530

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

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

1 5 10 15

Gly

<210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

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

1 5 10 15

Thr

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<

210> 133

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

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

Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Lys Thr Val Phe Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Ala Ser Ile Ser Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Asn Pro Leu Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 134

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Lys Thr Val Phe Asp Pro Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 136

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Trp Asn Pro Leu Ala Phe
1 5

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

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

Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 141

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Glu 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 Arg Phe

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 Ser Asn 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 Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

Arg Phe Gly Met His

1 5

<210> 143

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

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

1 5 10 15

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

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

1 5 10

<210> 145

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Asp Ile Gln Leu 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 Arg Thr Ile Ser Ile Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Arg Ala Ser Arg Thr Ile Ser Ile Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Ala Ala Ser Asn Leu His Ser

1 5

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

Gln Gln Ser Ile Gly Arg Gly Val Val Thr

1 5 10

<210> 149

<211> 1257

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Val Val Ala Leu Arg Tyr Val Trp Pro Leu Leu Leu Cys Ser Pro

1 5 10 15

Cys Leu Leu Ile Gln Ile Pro Glu Glu Tyr Glu Gly His His Val Met

20 25 30

Glu Pro Pro Val Ile Thr Glu Gln Ser Pro Arg Arg Leu Val Val Phe

35 40 45

Pro Thr Asp Asp Ile Ser Leu Lys Cys Glu Ala Ser Gly Lys Pro Glu

50 55 60

Val Gln Phe Arg Trp Thr Arg Asp Gly Val His Phe Lys Pro Lys Glu

65 70 75 80

Glu Leu Gly Val Thr Val Tyr Gln Ser Pro His Ser Gly Ser Phe Thr

85 90 95

Ile Thr Gly Asn Asn Ser Asn Phe Ala Gln Arg Phe Gln Gly Ile Tyr
100 105 110
Arg Cys Phe Ala Ser Asn Lys Leu Gly Thr Ala Met Ser His Glu Ile
115 120 125
Arg Leu Met Ala Glu Gly Ala Pro Lys Trp Pro Lys Glu Thr Val Lys
130 135 140
Pro Val Glu Val Glu Glu Gly Glu Ser Val Val Leu Pro Cys Asn Pro
145 150 155 160

Pro Pro Ser Ala Glu Pro Leu Arg Ile Tyr Trp Met Asn Ser Lys Ile
165 170 175
Leu His Ile Lys Gln Asp Glu Arg Val Thr Met Gly Gln Asn Gly Asn
180 185 190
Leu Tyr Phe Ala Asn Val Leu Thr Ser Asp Asn His Ser Asp Tyr Ile
195 200 205
Cys His Ala His Phe Pro Gly Thr Arg Thr Ile Ile Gln Lys Glu Pro
210 215 220

Ile Asp Leu Arg Val Lys Ala Thr Asn Ser Met Ile Asp Arg Lys Pro
225 230 235 240
Arg Leu Leu Phe Pro Thr Asn Ser Ser Ser His Leu Val Ala Leu Gln
245 250 255
Gly Gln Pro Leu Val Leu Glu Cys Ile Ala Glu Gly Phe Pro Thr Pro
260 265 270
Thr Ile Lys Trp Leu Arg Pro Ser Gly Pro Met Pro Ala Asp Arg Val
275 280 285

Thr Tyr Gln Asn His Asn Lys Thr Leu Gln Leu Leu Lys Val Gly Glu
290 295 300
Glu Asp Asp Gly Glu Tyr Arg Cys Leu Ala Glu Asn Ser Leu Gly Ser
305 310 315 320
Ala Arg His Ala Tyr Tyr Val Thr Val Glu Ala Ala Pro Tyr Trp Leu
325 330 335

His Lys Pro Gln Ser His Leu Tyr Gly Pro Gly Glu Thr Ala Arg Leu
340 345 350

Asp Cys Gln Val Gln Gly Arg Pro Gln Pro Glu Val Thr Trp Arg Ile
355 360 365
Asn Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Ala Lys Asp Gln Lys Tyr Arg Ile
370 375 380
Gln Arg Gly Ala Leu Ile Leu Ser Asn Val Gln Pro Ser Asp Thr Met
385 390 395 400
Val Thr Gln Cys Glu Ala Arg Asn Arg His Gly Leu Leu Leu Ala Asn
405 410 415

Ala Tyr Ile Tyr Val Val Gln Leu Pro Ala Lys Ile Leu Thr Ala Asp
420 425 430
Asn Gln Thr Tyr Met Ala Val Gln Gly Ser Thr Ala Tyr Leu Leu Cys
435 440 445
Lys Ala Phe Gly Ala Pro Val Pro Ser Val Gln Trp Leu Asp Glu Asp
450 455 460
Gly Thr Thr Val Leu Gln Asp Glu Arg Phe Phe Pro Tyr Ala Asn Gly
465 470 475 480

Thr Leu Gly Ile Arg Asp Leu Gln Ala Asn Asp Thr Gly Arg Tyr Phe
485 490 495
Cys Leu Ala Ala Asn Asp Gln Asn Asn Val Thr Ile Met Ala Asn Leu
500 505 510
Lys Val Lys Asp Ala Thr Gln Ile Thr Gln Gly Pro Arg Ser Thr Ile
515 520 525
Glu Lys Lys Gly Ser Arg Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Phe Asp
530 535 540

Pro Ser Leu Gln Pro Ser Ile Thr Trp Arg Gly Asp Gly Arg Asp Leu
545 550 555 560
Gln Glu Leu Gly Asp Ser Asp Lys Tyr Phe Ile Glu Asp Gly Arg Leu
565 570 575
Val Ile His Ser Leu Asp Tyr Ser Asp Gln Gly Asn Tyr Ser Cys Val

580 585 590

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

595 600 605

Val Gly Ser Pro Gly Pro Val Pro Arg Leu Val Leu Ser Asp Leu His

610 615 620

Leu Leu Thr Gln Ser Gln Val Arg Val Ser Trp Ser Pro Ala Glu Asp

625 630 635 640

His Asn Ala Pro Ile Glu Lys Tyr Asp Ile Glu Phe Glu Asp Lys Glu

645 650 655

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

660 665 670

Thr Ser Thr Thr Leu Lys Leu Ser Pro Tyr Val His Tyr Thr Phe Arg

675 680 685

Val Thr Ala Ile Asn Lys Tyr Gly Pro Gly Glu Pro Ser Pro Val Ser

690 695 700

Glu Thr Val Val Thr Pro Glu Ala Ala Pro Glu Lys Asn Pro Val Asp

705 710 715 720

Val Lys Gly Glu Gly Asn Glu Thr Thr Asn Met Val Ile Thr Trp Lys

725 730 735

Pro Leu Arg Trp Met Asp Trp Asn Ala Pro Gln Val Gln Tyr Arg Val

740 745 750

Gln Trp Arg Pro Gln Gly Thr Arg Gly Pro Trp Gln Glu Gln Ile Val

755 760 765

Ser Asp Pro Phe Leu Val Val Ser Asn Thr Ser Thr Phe Val Pro Tyr

770 775 780

Glu Ile Lys Val Gln Ala Val Asn Ser Gln Gly Lys Gly Pro Glu Pro

785 790 795 800

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

805 810 815

Glu Leu Glu Gly Ile Glu Ile Leu Asn Ser Ser Ala Val Leu Val Lys

820 825 830

Trp Arg Pro Val Asp Leu Ala Gln Val Lys Gly His Leu Arg Gly Tyr
835 840 845
Asn Val Thr Tyr Trp Arg Glu Gly Ser Gln Arg Lys His Ser Lys Arg
850 855 860

His Ile His Lys Asp His Val Val Val Pro Ala Asn Thr Thr Ser Val
865 870 875 880
Ile Leu Ser Gly Leu Arg Pro Tyr Ser Ser Tyr His Leu Glu Val Gln
885 890 895
Ala Phe Asn Gly Arg Gly Ser Gly Pro Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser
900 905 910
Thr Pro Glu Gly Val Pro Gly His Pro Glu Ala Leu His Leu Glu Cys
915 920 925

Gln Ser Asn Thr Ser Leu Leu Leu Arg Trp Gln Pro Pro Leu Ser His
930 935 940
Asn Gly Val Leu Thr Gly Tyr Val Leu Ser Tyr His Pro Leu Asp Glu
945 950 955 960
Gly Gly Lys Gly Gln Leu Ser Phe Asn Leu Arg Asp Pro Glu Leu Arg
965 970 975
Thr His Asn Leu Thr Asp Leu Ser Pro His Leu Arg Tyr Arg Phe Gln
980 985 990

Leu Gln Ala Thr Thr Lys Glu Gly Pro Gly Glu Ala Ile Val Arg Glu
995 1000 1005
Gly Gly Thr Met Ala Leu Ser Gly Ile Ser Asp Phe Gly Asn Ile
1010 1015 1020
Ser Ala Thr Ala Gly Glu Asn Tyr Ser Val Val Ser Trp Val Pro
1025 1030 1035
Lys Glu Gly Gln Cys Asn Phe Arg Phe His Ile Leu Phe Lys Ala
1040 1045 1050

Leu Gly Glu Glu Lys Gly Gly Ala Ser Leu Ser Pro Gln Tyr Val
1055 1060 1065
Ser Tyr Asn Gln Ser Ser Tyr Thr Gln Trp Asp Leu Gln Pro Asp

1070 1075 1080

Thr Asp Tyr Glu Ile His Leu Phe Lys Glu Arg Met Phe Arg His

1085 1090 1095

Gln Met Ala Val Lys Thr Asn Gly Thr Gly Arg Val Arg Leu Pro

1100 1105 1110

Pro Ala Gly Phe Ala Thr Glu Gly Trp Phe Ile Gly Phe Val Ser

1115 1120 1125

Ala Ile Ile Leu Leu Leu Leu Val Leu Leu Ile Leu Cys Phe Ile

1130 1135 1140

Lys Arg Ser Lys Gly Gly Lys Tyr Ser Val Lys Asp Lys Glu Asp

1145 1150 1155

Thr Gln Val Asp Ser Glu Ala Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr Phe

1160 1165 1170

Gly Glu Tyr Arg Ser Leu Glu Ser Asp Asn Glu Glu Lys Ala Phe

1175 1180 1185

Gly Ser Ser Gln Pro Ser Leu Asn Gly Asp Ile Lys Pro Leu Gly

1190 1195 1200

Ser Asp Asp Ser Leu Ala Asp Tyr Gly Gly Ser Val Asp Val Gln

1205 1210 1215

Phe Asn Glu Asp Gly Ser Phe Ile Gly Gln Tyr Ser Gly Lys Lys

1220 1225 1230

Glu Lys Glu Ala Ala Gly Gly Asn Asp Ser Ser Gly Ala Thr Ser

1235 1240 1245

Pro Ile Asn Pro Ala Val Ala Leu Glu

1250 1255

<210> 150

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

Gln Ala Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala 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 Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu 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 His Tyr Gly Ser Gly Val His His Tyr Phe Tyr Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 152

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

Asp His Tyr Gly Ser Gly Val His His Tyr Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 154

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

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

<210>

155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 158

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Lys Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Asp Gly Tyr Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 160

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

Tyr Pro Gly Asp Gly Asp

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Asp Asp Gly Tyr Glu Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 162

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Thr Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Arg Asn Met Gln Ser
65 70 75 80

Val Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr Pro Tyr

85 90 95

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

<210> 163

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

Gln Ser Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Gln Gln Tyr Phe Thr Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 166

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<

400> 167

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 168

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

Val Thr Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 170

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Gly

100 105

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

Gln Gly Ile Asp Asn Trp Leu Gly

1 5

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

Asp Ala Ser Asn Leu Asp Thr

1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

Gln Gln Ala Lys Ala Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 174

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Leu Tyr Pro Glu Ser Asn Ile Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg His Asp Gly Thr Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr

1 5

<210> 176

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Tyr Pro Glu Ser Asn Ile

1 5

<210> 177

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

His Asp Gly Thr Asn Phe Asp Tyr

1 5

<210> 178

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105 110

<210> 179

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His

1 5 10

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 182

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

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

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

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 184

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Asp Pro Tyr Asn Gly Val

1 5

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 186

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

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

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

Arg

<210> 187

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

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

1 5 10

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 190

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

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 Ala 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 Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Arg

115

<210> 191

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

Ser Tyr Ala Ala Ser

1 5

<210> 192

<211>

16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

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

1 5 10 15

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

Ala His Asn Ala Phe Asp Tyr

1 5

<210> 194

<211> 108

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 194

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

1 5 10 15

Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser

50 55 60

Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp

65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met Pro Pro Val

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 195

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

Asn Ser Ser Val Tyr Thr Met Pro Pro Val Val

1 5 10

<210> 198

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Gly Val Leu Ser Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 199

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly

1 5

<210> 200

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 200

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 201

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

Ala Arg Gly Val Leu Ser Arg Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 202

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

Glu Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

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

<210> 203

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 204

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

Asp Ala Ser
1

<210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Ala

1 5

<210> 206

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Thr Phe Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 207

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 208

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

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

1 5 10 15

<210> 209

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

Phe Asp Tyr

1

<210> 210

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

<210> 211
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 211
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 212
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 212
Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 213
Gln Gln Tyr Ser Ala Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 214
<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ile Glu Tyr
20 25 30

Thr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Gln Met Phe
50 55 60

Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Val Ser Ala
115

<210> 215

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

Gly Tyr Ser Phe Ile Glu Tyr Thr Ile Asn Trp
1 5 10

<210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Gln Met Phe
1 5 10 15

Thr

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

Ala Arg Gly Ser Ala Trp Phe Pro Tyr
1 5

<210> 218

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 219

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 220

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

Gln Gln Trp Ser Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 222

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Trp Val His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Val His Trp

1 5 10

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

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

1 5 10 15

Lys

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Gln Tyr

1 5

<210> 226

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Lys Thr Leu Gly Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 227

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

Asn Thr Lys Thr Leu Gly Glu

1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 230

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Arg Tyr Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Asp Trp Phe Asp

100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 231

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 232

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 232

Thr Ala Ala Gly Asp

1 5

<210> 233

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

Gly Arg Tyr Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Asp Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 234

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 235

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5

<210> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 238

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 240

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Tyr Pro Gly Asp Gly Ser

1 5

<210> 241

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 242

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

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

1 5 10 15

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

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

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 243
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly His Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 244
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 245
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

Gln Gln Ser Asp Glu Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 246

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Ile Leu Trp Val Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Thr 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

Gly Arg Ser Lys Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala
115

<210> 247

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 248

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

Asp Pro Tyr Tyr Gly Ser

1 5

<210> 249

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

Ser Lys Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 250

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 250

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 251

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1 5

<210> 252

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 253

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 254

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr 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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Glu Trp Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 256

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 257

Ala Arg His Glu Trp Gly Phe Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 258

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Gly

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Gly

85 90 95

Thr Tyr Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser

115

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

Gln Ser Leu Val Tyr Gly Asp Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 260

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

Lys Val Ser

1

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

Met Gln Gly Thr Tyr Trp Pro

1 5

<210> 262

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Lys Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ala

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 265

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

Glu Trp Ala Tyr

1

<210> 266

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Tyr Trp Leu Gln Gln Gly Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys

100 105

<210> 267

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Asn Leu Tyr

1 5 10

<210> 268

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser

1 5

<210> 269

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

Leu Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 270

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

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 Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Arg Ile Tyr Ser Ser Gly Gly His Thr Glu 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 Gly Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 271
<211> 5
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 271
Glu Tyr Thr Met Ser
1 5

<210> 272
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 272
Arg Ile Tyr Ser Ser Gly Gly His Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 273
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 273
Gly Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 274

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

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

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

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

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

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

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

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

<210> 275

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 276

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 277

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 278

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Thr Thr Arg Leu Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

<210> 280

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

Glu Ala His Ser Ser Gly Ser Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 281

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 282

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

Gln Ala Ser Thr Leu Thr Ser

1 5

<210> 283

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

Gln Glu Tyr Asn Ser Tyr Ser Pro Trp Ala

1 5 10

<210> 284

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

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

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

Ala Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Gly Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 285
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 285
Asn Tyr Arg Ile Glu
1 5

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 286
Glu Ile Leu Pro Arg Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 287

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

Asp Asp Gly Tyr Tyr Gly Arg Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 288

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 289

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 290

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 292

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 293
Asn Tyr Arg Ile Glu
1 5

<210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 294
Glu Ile Leu Pro Arg Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 295
<211> 10
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

Asp Asp Gly Tyr Tyr Gly Arg Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 296

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 297

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 298

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 298

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 300

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile His Thr Tyr Ala Gly Val Pro Ile Tyr Gly Asp Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Ser Asp Asn Tyr Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 301

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe

1 5

<210> 302

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

His Thr Tyr Ala Gly Val

1 5

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

Arg Ser Asp Asn Tyr Arg Tyr Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 304

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

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

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

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 305

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 306

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 308

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

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 His His Ser Gly Gly 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

Arg Gly Gln Gly Lys Asn Trp His Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 309

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 310

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

Glu Ile His His Ser Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 311

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

Gly Gln Gly Lys Asn Trp His Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 312

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

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 Arg 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 Ile Leu Lys Ile 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 Tyr Ser Tyr Ser Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 313

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 314

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

Lys Ala Ser Ile Leu Lys Ile

1 5

<210> 315

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Arg Thr

1 5

<210> 316

<211> 1338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
1 5 10 15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro
20 25 30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr
35 40 45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro
50 55 60

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala
65 70 75 80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr
85 90 95

Ala Gln Ala Asn His Thr Gly Phe Tyr Ser Cys Lys Tyr Leu Ala Val
100 105 110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile
115 120 125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
130 135 140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
145 150 155 160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
165 170 175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
180 185 190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
195 200 205

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
210 215 220
Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val
225 230 235 240
Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr
245 250 255

Pro Leu Asn Thr Arg Val Gln Met Thr Trp Ser Tyr Pro Asp Glu Lys
260 265 270
Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His
275 280 285
Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys
290 295 300
Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys
305 310 315 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val
325 330 335
Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser
340 345 350
Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val
355 360 365
Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu
370 375 380

Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala
385 390 395 400
Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys
405 410 415
Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu
420 425 430
Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser
435 440 445

Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile

450 455 460

Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys
465 470 475 480

Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser
485 490 495

Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile
500 505 510

Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg
515 520 525

Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val
530 535 540

Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His
545 550 555 560

Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser
565 570 575

Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu
580 585 590

Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys
595 600 605

Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met
610 615 620

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn
625 630 635 640

Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg
645 650 655

Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val
660 665 670

Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro
675 680 685

Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu
690 695 700

Pro Gly Ile Ile Leu Gly Pro Gly Ser Ser Thr Leu Phe Ile Glu Arg
705 710 715 720
Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln
725 730 735
Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser
740 745 750
Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val Ala
755 760 765

Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Phe Ile Arg Lys Met Lys
770 775 780
Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp
785 790 795 800
Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp
805 810 815
Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser
820 825 830

Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly
835 840 845
Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys
850 855 860
Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys
865 870 875 880
Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly
885 890 895

Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys
900 905 910
Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe
915 920 925
Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys
930 935 940
Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser Val

945 950 955 960

Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys Ser
965 970 975
Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys Glu
980 985 990
Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg
995 1000 1005
Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
1010 1015 1020

Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile
1025 1030 1035
Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr
1040 1045 1050
Val Arg Lys Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro
1055 1060 1065
Glu Ser Ile Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp
1070 1075 1080

Ser Tyr Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser
1085 1090 1095
Pro Tyr Pro Gly Val Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu
1100 1105 1110
Arg Glu Gly Met Arg Met Arg Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu
1115 1120 1125
Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys Trp His Arg Asp Pro Lys Glu
1130 1135 1140

Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu Lys Leu Gly Asp Leu Leu
1145 1150 1155
Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Pro Ile Asn
1160 1165 1170
Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser Thr Pro Ala
1175 1180 1185

Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala Pro Lys Phe
1190 1195 1200

Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala Phe Lys
1205 1210 1215
Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu Pro
1220 1225 1230
Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr
1235 1240 1245
Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser
1250 1255 1260

Lys Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys
1265 1270 1275
Ser Lys Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys
1280 1285 1290
His Ser Ser Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr
1295 1300 1305
Tyr Asp His Ala Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro
1310 1315 1320

Pro Pro Asp Tyr Asn Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile
1325 1330 1335
<210> 317
<211> 1356
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 317
Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu
1 5 10 15
Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro
20 25 30
Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr

35 40 45

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

100 105 110
Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser
115 120 125
Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys
130 135 140
Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser
145 150 155 160
Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg

165 170 175
Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile
180 185 190
Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser
195 200 205
Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr
210 215 220
Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu

225 230 235 240
Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile
245 250 255
Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu
260 265 270
Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe
275 280 285
Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu

290 295 300

Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr

305 310 315 320

Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr

370 375 380

Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu

385 390 395 400

Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val

405 410 415

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

420 425 430

Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr

435 440 445

Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu

450 455 460

Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr

465 470 475 480

Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys

485 490 495

Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys

500 505 510

Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr

515 520 525

Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser

530 535 540

Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln

545 550 555 560

Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser

565 570 575

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

580 585 590

Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr

595 600 605

Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile

610 615 620

Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr

625 630 635 640

Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val

645 650 655

Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn

660 665 670

Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys

675 680 685

Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn

690 695 700

Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg

705 710 715 720

Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr

725 730 735

Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe

740 745 750

Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu

755 760 765

Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val Ile

770 775 780

Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly

785 790 795 800

Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His

805 810 815

Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp

820 825 830

Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val

835 840 845

Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr

850 855 860

Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg

865 870 875 880

Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu

885 890 895

Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu

900 905 910

Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu

915 920 925

Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg

930 935 940

Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys

945 950 955 960

Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly

965 970 975

Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Ala Pro

980 985 990

Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr

995 1000 1005

Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys

1010 1015 1020

Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu

1025 1030 1035

Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile

1040 1045 1050

Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala Arg Leu Pro

1055 1060 1065

Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr

1070 1075 1080

Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro

1115 1120 1125

Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp

1130 1135 1140

His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu

1145 1150 1155

His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys

1160 1165 1170

Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu

1175 1180 1185

Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu

1190 1195 1200

Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala

1205 1210 1215

Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro

1220 1225 1230

Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu

1235 1240 1245

Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val

1250 1255 1260

Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu

1265 1270 1275

Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser

1280 1285 1290

Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr Gln Ser Gly

1295 1300 1305

Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser Ser Glu Glu

1310 1315 1320

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

1325 1330 1335

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

1340 1345 1350

Pro Pro Val

1355

<210> 318

<211> 2201

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Met Gly Ala Met Thr Gln Leu Leu Ala Gly Val Phe Leu Ala Phe Leu

1 5 10 15

Ala Leu Ala Thr Glu Gly Gly Val Leu Lys Lys Val Ile Arg His Lys

20 25 30

Arg Gln Ser Gly Val Asn Ala Thr Leu Pro Glu Glu Asn Gln Pro Val

35 40 45

Val Phe Asn His Val Tyr Asn Ile Lys Leu Pro Val Gly Ser Gln Cys

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Glu Pro Ser Glu Ser Phe Gln Glu His Thr Val Asp Gly Glu Asn

85 90 95

Gln Ile Val Phe Thr His Arg Ile Asn Ile Pro Arg Arg Ala Cys Gly

100 105 110

Cys Ala Ala Ala Pro Asp Val Lys Glu Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Ser Gly Arg Gly Asn Phe Ser Thr Glu Gly Cys Gly Cys Val Cys

165 170 175

Glu Pro Gly Trp Lys Gly Pro Asn Cys Ser Glu Pro Glu Cys Pro Gly

180 185 190

Asn Cys His Leu Arg Gly Arg Cys Ile Asp Gly Gln Cys Ile Cys Asp

195 200 205

Asp Gly Phe Thr Gly Glu Asp Cys Ser Gln Leu Ala Cys Pro Ser Asp

210 215 220

Cys Asn Asp Gln Gly Lys Cys Val Asn Gly Val Cys Ile Cys Phe Glu

225 230 235 240

Gly Tyr Ala Gly Ala Asp Cys Ser Arg Glu Ile Cys Pro Val Pro Cys

245 250 255

Ser Glu Glu His Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Cys Val Cys His Asp

260 265 270

Gly Phe Ala Gly Asp Asp Cys Asn Lys Pro Leu Cys Leu Asn Asn Cys

275 280 285

Tyr Asn Arg Gly Arg Cys Val Glu Asn Glu Cys Val Cys Asp Glu Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

Asp Arg Gly Arg Cys Ile Asn Gly Thr Cys Tyr Cys Glu Glu Gly Phe

325 330 335

Thr Gly Glu Asp Cys Gly Lys Pro Thr Cys Pro His Ala Cys His Thr

340 345 350

Gln Gly Arg Cys Glu Glu Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Phe Ala

355 360 365

Gly Val Asp Cys Ser Glu Lys Arg Cys Pro Ala Asp Cys His Asn Arg

370 375 380

Gly Arg Cys Val Asp Gly Arg Cys Glu Cys Asp Asp Gly Phe Thr Gly

385 390 395 400

Ala Asp Cys Gly Glu Leu Lys Cys Pro Asn Gly Cys Ser Gly His Gly

405 410 415

Arg Cys Val Asn Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Tyr Thr Gly Glu

420 425 430

Asp Cys Ser Gln Leu Arg Cys Pro Asn Asp Cys His Ser Arg Gly Arg

435 440 445

Cys Val Glu Gly Lys Cys Val Cys Glu Gln Gly Phe Lys Gly Tyr Asp

450 455 460

Cys Ser Asp Met Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gln His Gly Arg Cys

465 470 475 480

Val Asn Gly Met Cys Val Cys Asp Asp Gly Tyr Thr Gly Glu Asp Cys

485 490 495

Arg Asp Arg Gln Cys Pro Arg Asp Cys Ser Asn Arg Gly Leu Cys Val

500 505 510

Asp Gly Gln Cys Val Cys Glu Asp Gly Phe Thr Gly Pro Asp Cys Ala

515 520 525

Glu Leu Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asn

530 535 540

Gly Gln Cys Val Cys His Glu Gly Phe Met Gly Lys Asp Cys Lys Glu

545 550 555 560

Gln Arg Cys Pro Ser Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asp Gly

565 570 575

Gln Cys Ile Cys His Glu Gly Phe Thr Gly Leu Asp Cys Gly Gln His

580 585 590

Ser Cys Pro Ser Asp Cys Asn Asn Leu Gly Gln Cys Val Ser Gly Arg

595 600 605

Cys Ile Cys Asn Glu Gly Tyr Ser Gly Glu Asp Cys Ser Glu Val Ser
610 615 620
Pro Pro Lys Asp Leu Val Val Thr Glu Val Thr Glu Glu Thr Val Asn

625 630 635 640
Leu Ala Trp Asp Asn Glu Met Arg Val Thr Glu Tyr Leu Val Val Tyr
645 650 655
Thr Pro Thr His Glu Gly Gly Leu Glu Met Gln Phe Arg Val Pro Gly
660 665 670
Asp Gln Thr Ser Thr Ile Ile Gln Glu Leu Glu Pro Gly Val Glu Tyr
675 680 685
Phe Ile Arg Val Phe Ala Ile Leu Glu Asn Lys Lys Ser Ile Pro Val

690 695 700
Ser Ala Arg Val Ala Thr Tyr Leu Pro Ala Pro Glu Gly Leu Lys Phe
705 710 715 720
Lys Ser Ile Lys Glu Thr Ser Val Glu Val Glu Trp Asp Pro Leu Asp
725 730 735
Ile Ala Phe Glu Thr Trp Glu Ile Ile Phe Arg Asn Met Asn Lys Glu
740 745 750
Asp Glu Gly Glu Ile Thr Lys Ser Leu Arg Arg Pro Glu Thr Ser Tyr

755 760 765
Arg Gln Thr Gly Leu Ala Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Ile Ser Leu His
770 775 780
Ile Val Lys Asn Asn Thr Arg Gly Pro Gly Leu Lys Arg Val Thr Thr
785 790 795 800
Thr Arg Leu Asp Ala Pro Ser Gln Ile Glu Val Lys Asp Val Thr Asp
805 810 815
Thr Thr Ala Leu Ile Thr Trp Phe Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Gly

820 825 830
Ile Glu Leu Thr Tyr Gly Ile Lys Asp Val Pro Gly Asp Arg Thr Thr
835 840 845
Ile Asp Leu Thr Glu Asp Glu Asn Gln Tyr Ser Ile Gly Asn Leu Lys

850 855 860

Pro Asp Thr Glu Tyr Glu Val Ser Leu Ile Ser Arg Arg Gly Asp Met

865 870 875 880

Ser Ser Asn Pro Ala Lys Glu Thr Phe Thr Thr Gly Leu Asp Ala Pro

885 890 895

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

900 905 910

Trp Arg Asn Gly Lys Ala Ala Ile Asp Ser Tyr Arg Ile Lys Tyr Ala

915 920 925

Pro Ile Ser Gly Gly Asp His Ala Glu Val Asp Val Pro Lys Ser Gln

930 935 940

Gln Ala Thr Thr Lys Thr Thr Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Thr Glu

945 950 955 960

Tyr Gly Ile Gly Val Ser Ala Val Lys Glu Asp Lys Glu Ser Asn Pro

965 970 975

Ala Thr Ile Asn Ala Ala Thr Glu Leu Asp Thr Pro Lys Asp Leu Gln

980 985 990

Val Ser Glu Thr Ala Glu Thr Ser Leu Thr Leu Leu Trp Lys Thr Pro

995 1000 1005

Leu Ala Lys Phe Asp Arg Tyr Arg Leu Asn Tyr Ser Leu Pro Thr

1010 1015 1020

Gly Gln Trp Val Gly Val Gln Leu Pro Arg Asn Thr Thr Ser Tyr

1025 1030 1035

Val Leu Arg Gly Leu Glu Pro Gly Gln Glu Tyr Asn Val Leu Leu

1040 1045 1050

Thr Ala Glu Lys Gly Arg His Lys Ser Lys Pro Ala Arg Val Lys

1055 1060 1065

Ala Ser Thr Glu Gln Ala Pro Glu Leu Glu Asn Leu Thr Val Thr

1070 1075 1080

Glu Val Gly Trp Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp

1085 1090 1095

Gln Ala Tyr Glu His Phe Ile Ile Gln Val Gln Glu Ala Asn Lys
1100 1105 1110
Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg Ala
1115 1120 1125
Val Asp Ile Pro Gly Leu Lys Ala Ala Thr Pro Tyr Thr Val Ser

1130 1135 1140
Ile Tyr Gly Val Ile Gln Gly Tyr Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala
1145 1150 1155
Glu Ala Ser Thr Gly Glu Thr Pro Asn Leu Gly Glu Val Val Val
1160 1165 1170
Ala Glu Val Gly Trp Asp Ala Leu Lys Leu Asn Trp Thr Ala Pro
1175 1180 1185
Glu Gly Ala Tyr Glu Tyr Phe Phe Ile Gln Val Gln Glu Ala Asp

1190 1195 1200
Thr Val Glu Ala Ala Gln Asn Leu Thr Val Pro Gly Gly Leu Arg
1205 1210 1215
Ser Thr Asp Leu Pro Gly Leu Lys Ala Ala Thr His Tyr Thr Ile
1220 1225 1230
Thr Ile Arg Gly Val Thr Gln Asp Phe Ser Thr Thr Pro Leu Ser
1235 1240 1245
Val Glu Val Leu Thr Glu Glu Val Pro Asp Met Gly Asn Leu Thr

1250 1255 1260
Val Thr Glu Val Ser Trp Asp Ala Leu Arg Leu Asn Trp Thr Thr
1265 1270 1275
Pro Asp Gly Thr Tyr Asp Gln Phe Thr Ile Gln Val Gln Glu Ala
1280 1285 1290
Asp Gln Val Glu Glu Ala His Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu
1295 1300 1305
Arg Ser Met Glu Ile Pro Gly Leu Arg Ala Gly Thr Pro Tyr Thr

1310 1315 1320
Val Thr Leu His Gly Glu Val Arg Gly His Ser Thr Arg Pro Leu

1325 1330 1335

Ala Val Glu Val Val Thr Glu Asp Leu Pro Gln Leu Gly Asp Leu

1340 1345 1350

Ala Val Ser Glu Val Gly Trp Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr

1355 1360 1365

Ala Ala Asp Asn Ala Tyr Glu His Phe Val Ile Gln Val Gln Glu

1370 1375 1380

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

1385 1390 1395

Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Glu Ala Ala Thr Pro Tyr

1400 1405 1410

Arg Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Arg Gly Tyr Arg Thr Pro Val

1415 1420 1425

Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Lys Glu Pro Glu Ile Gly Asn

1430 1435 1440

Leu Asn Val Ser Asp Ile Thr Pro Glu Ser Phe Asn Leu Ser Trp

1445 1450 1455

Met Ala Thr Asp Gly Ile Phe Glu Thr Phe Thr Ile Glu Ile Ile

1460 1465 1470

Asp Ser Asn Arg Leu Leu Glu Thr Val Glu Tyr Asn Ile Ser Gly

1475 1480 1485

Ala Glu Arg Thr Ala His Ile Ser Gly Leu Pro Pro Ser Thr Asp

1490 1495 1500

Phe Ile Val Tyr Leu Ser Gly Leu Ala Pro Ser Ile Arg Thr Lys

1505 1510 1515

Thr Ile Ser Ala Thr Ala Thr Thr Glu Ala Leu Pro Leu Leu Glu

1520 1525 1530

Asn Leu Thr Ile Ser Asp Ile Asn Pro Tyr Gly Phe Thr Val Ser

1535 1540 1545

Trp Met Ala Ser Glu Asn Ala Phe Asp Ser Phe Leu Val Thr Val

1550 1555 1560

Val Asp Ser Gly Lys Leu Leu Asp Pro Gln Glu Phe Thr Leu Ser

1565 1570 1575

Gly Thr Gln Arg Lys Leu Glu Leu Arg Gly Leu Ile Thr Gly Ile

1580 1585 1590

Gly Tyr Glu Val Met Val Ser Gly Phe Thr Gln Gly His Gln Thr

1595 1600 1605

Lys Pro Leu Arg Ala Glu Ile Val Thr Glu Ala Glu Pro Glu Val

1610 1615 1620

Asp Asn Leu Leu Val Ser Asp Ala Thr Pro Asp Gly Phe Arg Leu

1625 1630 1635

Ser Trp Thr Ala Asp Glu Gly Val Phe Asp Asn Phe Val Leu Lys

1640 1645 1650

Ile Arg Asp Thr Lys Lys Gln Ser Glu Pro Leu Glu Ile Thr Leu

1655 1660 1665

Leu Ala Pro Glu Arg Thr Arg Asp Ile Thr Gly Leu Arg Glu Ala

1670 1675 1680

Thr Glu Tyr Glu Ile Glu Leu Tyr Gly Ile Ser Lys Gly Arg Arg

1685 1690 1695

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

1700 1705 1710

Lys Glu Val Ile Phe Ser Asp Ile Thr Glu Asn Ser Ala Thr Val

1715 1720 1725

Ser Trp Arg Ala Pro Thr Ala Gln Val Glu Ser Phe Arg Ile Thr

1730 1735 1740

Tyr Val Pro Ile Thr Gly Gly Thr Pro Ser Met Val Thr Val Asp

1745 1750 1755

Gly Thr Lys Thr Gln Thr Arg Leu Val Lys Leu Ile Pro Gly Val

1760 1765 1770

Glu Tyr Leu Val Ser Ile Ile Ala Met Lys Gly Phe Glu Glu Ser

1775 1780 1785

Glu Pro Val Ser Gly Ser Phe Thr Thr Ala Leu Asp Gly Pro Ser

1790 1795 1800

Gly Leu Val Thr Ala Asn Ile Thr Asp Ser Glu Ala Leu Ala Arg

1805 1810 1815

Trp Gln Pro Ala Ile Ala Thr Val Asp Ser Tyr Val Ile Ser Tyr

1820 1825 1830

Thr Gly Glu Lys Val Pro Glu Ile Thr Arg Thr Val Ser Gly Asn

1835 1840 1845

Thr Val Glu Tyr Ala Leu Thr Asp Leu Glu Pro Ala Thr Glu Tyr

1850 1855 1860

Thr Leu Arg Ile Phe Ala Glu Lys Gly Pro Gln Lys Ser Ser Thr

1865 1870 1875

Ile Thr Ala Lys Phe Thr Thr Asp Leu Asp Ser Pro Arg Asp Leu

1880 1885 1890

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

1895 1900 1905

Pro Pro Arg Ala Ser Val Thr Gly Tyr Leu Leu Val Tyr Glu Ser

1910 1915 1920

Val Asp Gly Thr Val Lys Glu Val Ile Val Gly Pro Asp Thr Thr

1925 1930 1935

Ser Tyr Ser Leu Ala Asp Leu Ser Pro Ser Thr His Tyr Thr Ala

1940 1945 1950

Lys Ile Gln Ala Leu Asn Gly Pro Leu Arg Ser Asn Met Ile Gln

1955 1960 1965

Thr Ile Phe Thr Thr Ile Gly Leu Leu Tyr Pro Phe Pro Lys Asp

1970 1975 1980

Cys Ser Gln Ala Met Leu Asn Gly Asp Thr Thr Ser Gly Leu Tyr

1985 1990 1995

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

2000 2005 2010

Cys Asp Met Thr Ser Asp Gly Gly Gly Trp Ile Val Phe Leu Arg

2015 2020 2025

Arg Lys Asn Gly Arg Glu Asn Phe Tyr Gln Asn Trp Lys Ala Tyr

2030 2035 2040

Ala Ala Gly Phe Gly Asp Arg Arg Glu Glu Phe Trp Leu Gly Leu

2045 2050 2055

Asp Asn Leu Asn Lys Ile Thr Ala Gln Gly Gln Tyr Glu Leu Arg

2060 2065 2070

Val Asp Leu Arg Asp His Gly Glu Thr Ala Phe Ala Val Tyr Asp

2075 2080 2085

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

2090 2095 2100

Glu Gly Tyr Ser Gly Thr Ala Gly Asp Ser Met Ala Tyr His Asn

2105 2110 2115

Gly Arg Ser Phe Ser Thr Phe Asp Lys Asp Thr Asp Ser Ala Ile

2120 2125 2130

Thr Asn Cys Ala Leu Ser Tyr Lys Gly Ala Phe Trp Tyr Arg Asn

2135 2140 2145

Cys His Arg Val Asn Leu Met Gly Arg Tyr Gly Asp Asn Asn His

2150 2155 2160

Ser Gln Gly Val Asn Trp Phe His Trp Lys Gly His Glu His Ser

2165 2170 2175

Ile Gln Phe Ala Glu Met Lys Leu Arg Pro Ser Asn Phe Arg Asn

2180 2185 2190

Leu Glu Gly Arg Arg Lys Arg Ala

2195 2200

<210> 319

<211> 1299

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Met Ser Leu Gln Glu Met Phe Arg Phe Pro Met Gly Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ser Asn Lys Glu Gln Gln Val Thr Val Ser His Thr Tyr Lys Ile

35 40 45

Asp Val Pro Lys Ser Ala Leu Val Gln Val Asp Ala Asp Pro Gln Pro

50 55 60

Leu Ser Asp Asp Gly Ala Ser Leu Leu Ala Leu Gly Glu Ala Arg Glu

65 70 75 80

Glu Gln Asn Ile Ile Phe Arg His Asn Ile Arg Leu Gln Thr Pro Gln

85 90 95

Lys Asp Cys Glu Leu Ala Gly Ser Val Gln Asp Leu Leu Ala Arg Val

100 105 110

Lys Lys Leu Glu Glu Glu Met Val Glu Met Lys Glu Gln Cys Ser Ala

115 120 125

Gln Arg Cys Cys Gln Gly Val Thr Asp Leu Ser Arg His Cys Ser Gly

130 135 140

His Gly Thr Phe Ser Leu Glu Thr Cys Ser Cys His Cys Glu Glu Gly

145 150 155 160

Arg Glu Gly Pro Ala Cys Glu Arg Leu Ala Cys Pro Gly Ala Cys Ser

165 170 175

Gly His Gly Arg Cys Val Asp Gly Arg Cys Leu Cys His Glu Pro Tyr

180 185 190

Val Gly Ala Asp Cys Gly Tyr Pro Ala Cys Pro Glu Asn Cys Ser Gly

195 200 205

His Gly Glu Cys Val Arg Gly Val Cys Gln Cys His Glu Asp Phe Met

210 215 220

Ser Glu Asp Cys Ser Glu Lys Arg Cys Pro Gly Asp Cys Ser Gly His

225 230 235 240

Gly Phe Cys Asp Thr Gly Glu Cys Tyr Cys Glu Glu Gly Phe Thr Gly

245 250 255

Leu Asp Cys Ala Gln Val Val Thr Pro Gln Gly Leu Gln Leu Leu Lys

260 265 270

Asn Thr Glu Asp Ser Leu Leu Val Ser Trp Glu Pro Ser Ser Gln Val

275 280 285

Asp His Tyr Leu Leu Ser Tyr Tyr Pro Leu Gly Lys Glu Leu Ser Gly

290 295 300

Lys Gln Ile Gln Val Pro Lys Glu Gln His Ser Tyr Glu Ile Leu Gly

305 310 315 320

Leu Leu Pro Gly Thr Lys Tyr Ile Val Thr Leu Arg Asn Val Lys Asn

325 330 335

Glu Val Ser Ser Ser Pro Gln His Leu Leu Ala Thr Thr Asp Leu Ala

340 345 350

Val Leu Gly Thr Ala Trp Val Thr Asp Glu Thr Glu Asn Ser Leu Asp

355 360 365

Val Glu Trp Glu Asn Pro Ser Thr Glu Val Asp Tyr Tyr Lys Leu Arg

370 375 380

Tyr Gly Pro Met Thr Gly Gln Glu Val Ala Glu Val Thr Val Pro Lys

385 390 395 400

Ser Ser Asp Pro Lys Ser Arg Tyr Asp Ile Thr Gly Leu His Pro Gly

405 410 415

Thr Glu Tyr Lys Ile Thr Val Val Pro Met Arg Gly Glu Leu Glu Gly

420 425 430

Lys Pro Ile Leu Leu Asn Gly Arg Thr Glu Ile Asp Ser Pro Thr Asn

435 440 445

Val Val Thr Asp Arg Val Thr Glu Asp Thr Ala Thr Val Ser Trp Asp

450 455 460

Pro Val Gln Ala Val Ile Asp Lys Tyr Val Val Arg Tyr Thr Ser Ala

465 470 475 480

Asp Gly Asp Thr Lys Glu Met Ala Val His Lys Asp Glu Ser Ser Thr

485 490 495

Val Leu Thr Gly Leu Lys Pro Gly Glu Ala Tyr Lys Val Tyr Val Trp

500 505 510

Ala Glu Arg Gly Asn Gln Gly Ser Lys Lys Ala Asp Thr Asn Ala Leu

515 520 525

Thr Glu Ile Asp Ser Pro Ala Asn Leu Val Thr Asp Arg Val Thr Glu

530 535 540

Asn Thr Ala Thr Ile Ser Trp Asp Pro Val Gln Ala Thr Ile Asp Lys

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Gly Val Glu Tyr Thr Val His Val Trp Ala Gln Lys Gly Asp Arg Glu

595 600 605

Ser Lys Lys Ala Asp Thr Asn Ala Pro Thr Asp Ile Asp Ser Pro Lys

610 615 620

Asn Leu Val Thr Asp Arg Val Thr Glu Asn Met Ala Thr Val Ser Trp

625 630 635 640

Asp Pro Val Gln Ala Ala Ile Asp Lys Tyr Val Val Arg Tyr Thr Ser

645 650 655

Ala Gly Gly Glu Thr Arg Glu Val Pro Val Gly Lys Glu Gln Ser Ser

660 665 670

Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Met Glu Tyr Met Val His Val

675 680 685

Trp Ala Gln Lys Gly Asp Gln Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys Ala

690 695 700

Gln Thr Asp Ile Asp Ser Pro Gln Asn Leu Val Thr Asp Arg Val Thr

705 710 715 720

Glu Asn Met Ala Thr Val Ser Trp Asp Pro Val Arg Ala Thr Ile Asp

725 730 735

Arg Tyr Val Val Arg Tyr Thr Ser Ala Lys Asp Gly Glu Thr Arg Glu

740 745 750

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

```
        755                 760                 765
Pro Gly Val Glu Tyr Thr Val His Val Trp Ala Gln Lys Gly Ala Gln

    770                 775                 780
Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys Ala Gln Thr Asp Ile Asp Ser Pro
785                 790                 795                 800
Gln Asn Leu Val Thr Asp Trp Val Thr Glu Asn Thr Ala Thr Val Ser
                805                 810                 815
Trp Asp Pro Val Gln Ala Thr Ile Asp Arg Tyr Val Val His Tyr Thr
            820                 825                 830
Ser Ala Asn Gly Glu Thr Arg Glu Val Pro Val Gly Lys Glu Gln Ser

        835                 840                 845
Ser Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Met Glu Tyr Thr Val His
    850                 855                 860
Val Trp Ala Gln Lys Gly Asn Gln Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys
865                 870                 875                 880
Ala Gln Thr Glu Ile Asp Gly Pro Lys Asn Leu Val Thr Asp Trp Val
                885                 890                 895
Thr Glu Asn Met Ala Thr Val Ser Trp Asp Pro Val Gln Ala Thr Ile

            900                 905                 910
Asp Lys Tyr Met Val Arg Tyr Thr Ser Ala Asp Gly Glu Thr Arg Glu
        915                 920                 925
Val Pro Val Gly Lys Glu His Ser Ser Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg
    930                 935                 940
Pro Gly Met Glu Tyr Met Val His Val Trp Ala Gln Lys Gly Ala Gln
945                 950                 955                 960
Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys Ala Gln Thr Glu Leu Asp Pro Pro

                965                 970                 975
Arg Asn Leu Arg Pro Ser Ala Val Thr Gln Ser Gly Gly Ile Leu Thr
            980                 985                 990
Trp Thr Pro Pro Ser Ala Gln Ile  His Gly Tyr Ile Leu  Thr Tyr Gln
        995                 1000                1005
```

Phe Pro Asp Gly Thr Val Lys Glu Met Gln Leu Gly Arg Glu Asp

1010 1015 1020

Gln Arg Phe Ala Leu Gln Gly Leu Glu Gln Gly Ala Thr Tyr Pro

1025 1030 1035

Val Ser Leu Val Ala Phe Lys Gly Gly Arg Arg Ser Arg Asn Val

1040 1045 1050

Ser Thr Thr Leu Ser Thr Val Gly Ala Arg Phe Pro His Pro Ser

1055 1060 1065

Asp Cys Ser Gln Val Gln Gln Asn Ser Asn Ala Ala Ser Gly Leu

1070 1075 1080

Tyr Thr Ile Tyr Leu His Gly Asp Ala Ser Arg Pro Leu Gln Val

1085 1090 1095

Tyr Cys Asp Met Glu Thr Asp Gly Gly Gly Trp Ile Val Phe Gln

1100 1105 1110

Arg Arg Asn Thr Gly Gln Leu Asp Phe Phe Lys Arg Trp Arg Ser

1115 1120 1125

Tyr Val Glu Gly Phe Gly Asp Pro Met Lys Glu Phe Trp Leu Gly

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Ile Tyr Asp Phe Phe Gln Val Ala Ser Ser Lys Glu Arg Tyr Lys

1175 1180 1185

Leu Thr Val Gly Lys Tyr Arg Gly Thr Ala Gly Asp Ala Leu Thr

1190 1195 1200

Tyr His Asn Gly Trp Lys Phe Thr Thr Phe Asp Arg Asp Asn Asp

1205 1210 1215

Ile Ala Leu Ser Asn Cys Ala Leu Thr His His Gly Gly Trp Trp

1220 1225 1230

Tyr Lys Asn Cys His Leu Ala Asn Pro Asn Gly Arg Tyr Gly Glu

1235 1240 1245

Thr Lys His Ser Glu Gly Val Asn Trp Glu Pro Trp Lys Gly His

1250 1255 1260

Glu Phe Ser Ile Pro Tyr Val Glu Leu Lys Ile Arg Pro His Gly

1265 1270 1275

Tyr Ser Arg Glu Pro Val Leu Gly Arg Lys Lys Arg Thr Leu Arg

1280 1285 1290

Gly Arg Leu Arg Thr Phe

1295

<210> 320

<211> 2322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Met Gln Ser Gly Pro Arg Pro Pro Leu Pro Ala Pro Gly Leu Ala Leu

1 5 10 15

Ala Leu Thr Leu Thr Met Leu Ala Arg Leu Ala Ser Ala Ala Ser Phe

20 25 30

Phe Gly Glu Asn His Leu Glu Val Pro Val Ala Thr Ala Leu Thr Asp

35 40 45

Ile Asp Leu Gln Leu Gln Phe Ser Thr Ser Gln Pro Glu Ala Leu Leu

50 55 60

Leu Leu Ala Ala Gly Pro Ala Asp His Leu Leu Leu Gln Leu Tyr Ser

65 70 75 80

Gly Arg Leu Gln Val Arg Leu Val Leu Gly Gln Glu Glu Leu Arg Leu

85 90 95

Gln Thr Pro Ala Glu Thr Leu Leu Ser Asp Ser Ile Pro His Thr Val

100 105 110

Val Leu Thr Val Val Glu Gly Trp Ala Thr Leu Ser Val Asp Gly Phe

115 120 125

Leu Asn Ala Ser Ser Ala Val Pro Gly Ala Pro Leu Glu Val Pro Tyr

130 135 140

Gly Leu Phe Val Gly Gly Thr Gly Thr Leu Gly Leu Pro Tyr Leu Arg

145 150 155 160

Gly Thr Ser Arg Pro Leu Arg Gly Cys Leu His Ala Ala Thr Leu Asn

165 170 175

Gly Arg Ser Leu Leu Arg Pro Leu Thr Pro Asp Val His Glu Gly Cys

180 185 190

Ala Glu Glu Phe Ser Ala Ser Asp Asp Val Ala Leu Gly Phe Ser Gly

195 200 205

Pro His Ser Leu Ala Ala Phe Pro Ala Trp Gly Thr Gln Asp Glu Gly

210 215 220

Thr Leu Glu Phe Thr Leu Thr Thr Gln Ser Arg Gln Ala Pro Leu Ala

225 230 235 240

Phe Gln Ala Gly Gly Arg Arg Gly Asp Phe Ile Tyr Val Asp Ile Phe

245 250 255

Glu Gly His Leu Arg Ala Val Val Glu Lys Gly Gln Gly Thr Val Leu

260 265 270

Leu His Asn Ser Val Pro Val Ala Asp Gly Gln Pro His Glu Val Ser

275 280 285

Val His Ile Asn Ala His Arg Leu Glu Ile Ser Val Asp Gln Tyr Pro

290 295 300

Thr His Thr Ser Asn Arg Gly Val Leu Ser Tyr Leu Glu Pro Arg Gly

305 310 315 320

Ser Leu Leu Leu Gly Gly Leu Asp Ala Glu Ala Ser Arg His Leu Gln

325 330 335

Glu His Arg Leu Gly Leu Thr Pro Glu Ala Thr Asn Ala Ser Leu Leu

340 345 350

Gly Cys Met Glu Asp Leu Ser Val Asn Gly Gln Arg Arg Gly Leu Arg

355 360 365

Glu Ala Leu Leu Thr Arg Asn Met Ala Ala Gly Cys Arg Leu Glu Glu

370 375 380

Glu Glu Tyr Glu Asp Asp Ala Tyr Gly His Tyr Glu Ala Phe Ser Thr

385 390 395 400

Leu Ala Pro Glu Ala Trp Pro Ala Met Glu Leu Pro Glu Pro Cys Val

405 410 415

Pro Glu Pro Gly Leu Pro Pro Val Phe Ala Asn Phe Thr Gln Leu Leu

420 425 430

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

435 440 445

Trp Arg His Val Gln Pro Thr Leu Asp Leu Met Glu Ala Glu Leu Arg

450 455 460

Lys Ser Gln Val Leu Phe Ser Val Thr Arg Gly Ala Arg His Gly Glu

465 470 475 480

Leu Glu Leu Asp Ile Pro Gly Ala Gln Ala Arg Lys Met Phe Thr Leu

485 490 495

Leu Asp Val Val Asn Arg Lys Ala Arg Phe Ile His Asp Gly Ser Glu

500 505 510

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

515 520 525

Pro Met Pro Ser Cys Leu Arg Arg Gly Gln Thr Tyr Leu Leu Pro Ile

530 535 540

Gln Val Asn Pro Val Asn Asp Pro Pro His Ile Ile Phe Pro His Gly

545 550 555 560

Ser Leu Met Val Ile Leu Glu His Thr Gln Lys Pro Leu Gly Pro Glu

565 570 575

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

580 585 590

Gln Val Leu Gly Thr Ser Ser Gly Leu Pro Val Glu Arg Arg Asp Gln

595 600 605

Pro Gly Glu Pro Ala Thr Glu Phe Ser Cys Arg Glu Leu Glu Ala Gly

610 615 620

Ser Leu Val Tyr Val His Arg Gly Gly Pro Ala Gln Asp Leu Thr Phe

625 630 635 640

Arg Val Ser Asp Gly Leu Gln Ala Ser Pro Pro Ala Thr Leu Lys Val
645 650 655
Val Ala Ile Arg Pro Ala Ile Gln Ile His Arg Ser Thr Gly Leu Arg

660 665 670
Leu Ala Gln Gly Ser Ala Met Pro Ile Leu Pro Ala Asn Leu Ser Val
675 680 685
Glu Thr Asn Ala Val Gly Gln Asp Val Ser Val Leu Phe Arg Val Thr
690 695 700
Gly Ala Leu Gln Phe Gly Glu Leu Gln Lys Gln Gly Ala Gly Gly Val
705 710 715 720
Glu Gly Ala Glu Trp Trp Ala Thr Gln Ala Phe His Gln Arg Asp Val

725 730 735
Glu Gln Gly Arg Val Arg Tyr Leu Ser Thr Asp Pro Gln His His Ala
740 745 750
Tyr Asp Thr Val Glu Asn Leu Ala Leu Glu Val Gln Val Gly Gln Glu
755 760 765
Ile Leu Ser Asn Leu Ser Phe Pro Val Thr Ile Gln Arg Ala Thr Val
770 775 780
Trp Met Leu Arg Leu Glu Pro Leu His Thr Gln Asn Thr Gln Gln Glu

785 790 795 800
Thr Leu Thr Thr Ala His Leu Glu Ala Thr Leu Glu Glu Ala Gly Pro
805 810 815
Ser Pro Pro Thr Phe His Tyr Glu Val Val Gln Ala Pro Arg Lys Gly
820 825 830
Asn Leu Gln Leu Gln Gly Thr Arg Leu Ser Asp Gly Gln Gly Phe Thr
835 840 845
Gln Asp Asp Ile Gln Ala Gly Arg Val Thr Tyr Gly Ala Thr Ala Arg

850 855 860
Ala Ser Glu Ala Val Glu Asp Thr Phe Arg Phe Arg Val Thr Ala Pro
865 870 875 880
Pro Tyr Phe Ser Pro Leu Tyr Thr Phe Pro Ile His Ile Gly Gly Asp

885 890 895

Pro Asp Ala Pro Val Leu Thr Asn Val Leu Leu Val Val Pro Glu Gly

900 905 910

Gly Glu Gly Val Leu Ser Ala Asp His Leu Phe Val Lys Ser Leu Asn

915 920 925

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Glu Val Met Glu Arg Pro Arg His Gly Arg

930 935 940

Leu Ala Trp Arg Gly Thr Gln Asp Lys Thr Thr Met Val Thr Ser Phe

945 950 955 960

Thr Asn Glu Asp Leu Leu Arg Gly Arg Leu Val Tyr Gln His Asp Asp

965 970 975

Ser Glu Thr Thr Glu Asp Asp Ile Pro Phe Val Ala Thr Arg Gln Gly

980 985 990

Glu Ser Ser Gly Asp Met Ala Trp Glu Glu Val Arg Gly Val Phe Arg

995 1000 1005

Val Ala Ile Gln Pro Val Asn Asp His Ala Pro Val Gln Thr Ile

1010 1015 1020

Ser Arg Ile Phe His Val Ala Arg Gly Gly Arg Arg Leu Leu Thr

1025 1030 1035

Thr Asp Asp Val Ala Phe Ser Asp Ala Asp Ser Gly Phe Ala Asp

1040 1045 1050

Ala Gln Leu Val Leu Thr Arg Lys Asp Leu Leu Phe Gly Ser Ile

1055 1060 1065

Val Ala Val Asp Glu Pro Thr Arg Pro Ile Tyr Arg Phe Thr Gln

1070 1075 1080

Glu Asp Leu Arg Lys Arg Arg Val Leu Phe Val His Ser Gly Ala

1085 1090 1095

Asp Arg Gly Trp Ile Gln Leu Gln Val Ser Asp Gly Gln His Gln

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Val Ala Asn Gly Ser Ser Leu Val Val Pro Gln Gly Gly Gln Gly

1130 1135 1140

Thr Ile Asp Thr Ala Val Leu His Leu Asp Thr Asn Leu Asp Ile

1145 1150 1155

Arg Ser Gly Asp Glu Val His Tyr His Val Thr Ala Gly Pro Arg

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Gln Gln Asp Leu Leu Asp Gly Ala Val Leu Tyr Ser His Asn Gly

1190 1195 1200

Ser Leu Ser Pro Arg Asp Thr Met Ala Phe Ser Val Glu Ala Gly

1205 1210 1215

Pro Val His Thr Asp Ala Thr Leu Gln Val Thr Ile Ala Leu Glu

1220 1225 1230

Gly Pro Leu Ala Pro Leu Lys Leu Val Arg His Lys Lys Ile Tyr

1235 1240 1245

Val Phe Gln Gly Glu Ala Ala Glu Ile Arg Arg Asp Gln Leu Glu

1250 1255 1260

Ala Ala Gln Glu Ala Val Pro Pro Ala Asp Ile Val Phe Ser Val

1265 1270 1275

Lys Ser Pro Pro Ser Ala Gly Tyr Leu Val Met Val Ser Arg Gly

1280 1285 1290

Ala Leu Ala Asp Glu Pro Pro Ser Leu Asp Pro Val Gln Ser Phe

1295 1300 1305

Ser Gln Glu Ala Val Asp Thr Gly Arg Val Leu Tyr Leu His Ser

1310 1315 1320

Arg Pro Glu Ala Trp Ser Asp Ala Phe Ser Leu Asp Val Ala Ser

1325 1330 1335

Gly Leu Gly Ala Pro Leu Glu Gly Val Leu Val Glu Leu Glu Val

1340 1345 1350

Leu Pro Ala Ala Ile Pro Leu Glu Ala Gln Asn Phe Ser Val Pro

1355 1360 1365

Glu Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ala Pro Pro Leu Leu Arg Val Ser

1370 1375 1380

Gly Pro Tyr Phe Pro Thr Leu Leu Gly Leu Ser Leu Gln Val Leu

1385 1390 1395

Glu Pro Pro Gln His Gly Ala Leu Gln Lys Glu Asp Gly Pro Gln

1400 1405 1410

Ala Arg Thr Leu Ser Ala Phe Ser Trp Arg Met Val Glu Glu Gln

1415 1420 1425

Leu Ile Arg Tyr Val His Asp Gly Ser Glu Thr Leu Thr Asp Ser

1430 1435 1440

Phe Val Leu Met Ala Asn Ala Ser Glu Met Asp Arg Gln Ser His

1445 1450 1455

Pro Val Ala Phe Thr Val Thr Val Leu Pro Val Asn Asp Gln Pro

1460 1465 1470

Pro Ile Leu Thr Thr Asn Thr Gly Leu Gln Met Trp Glu Gly Ala

1475 1480 1485

Thr Ala Pro Ile Pro Ala Glu Ala Leu Arg Ser Thr Asp Gly Asp

1490 1495 1500

Ser Gly Ser Glu Asp Leu Val Tyr Thr Ile Glu Gln Pro Ser Asn

1505 1510 1515

Gly Arg Val Val Leu Arg Gly Ala Pro Gly Thr Glu Val Arg Ser

1520 1525 1530

Phe Thr Gln Ala Gln Leu Asp Gly Gly Leu Val Leu Phe Ser His

1535 1540 1545

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

1550 1555 1560

Glu His Thr Ser Pro Gly His Phe Phe Arg Val Thr Ala Gln Lys

1565 1570 1575

Gln Val Leu Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Thr Leu Thr Val Cys

1580 1585 1590

Pro Gly Ser Val Gln Pro Leu Ser Ser Gln Thr Leu Arg Ala Ser

1595 1600 1605

Ser Ser Ala Gly Thr Asp Pro Gln Leu Leu Leu Tyr Arg Val Val

1610 1615 1620

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

1625 1630 1635

Thr Gly Glu Ala Leu Val Asn Phe Thr Gln Ala Glu Val Tyr Ala

1640 1645 1650

Gly Asn Ile Leu Tyr Glu His Glu Met Pro Pro Glu Pro Phe Trp

1655 1660 1665

Glu Ala His Asp Thr Leu Glu Leu Gln Leu Ser Ser Pro Pro Ala

1670 1675 1680

Arg Asp Val Ala Ala Thr Leu Ala Val Ala Val Ser Phe Glu Ala

1685 1690 1695

Ala Cys Pro Gln Arg Pro Ser His Leu Trp Lys Asn Lys Gly Leu

1700 1705 1710

Trp Val Pro Glu Gly Gln Arg Ala Arg Ile Thr Val Ala Ala Leu

1715 1720 1725

Asp Ala Ser Asn Leu Leu Ala Ser Val Pro Ser Pro Gln Arg Ser

1730 1735 1740

Glu His Asp Val Leu Phe Gln Val Thr Gln Phe Pro Ser Arg Gly

1745 1750 1755

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

1760 1765 1770

Phe Leu Gln Ser Gln Leu Ala Ala Gly Gln Leu Val Tyr Ala His

1775 1780 1785

Gly Gly Gly Gly Thr Gln Gln Asp Gly Phe His Phe Arg Ala His

1790 1795 1800

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

1805 1810 1815

Glu Ala Phe Ala Ile Thr Val Arg Asp Val Asn Glu Arg Pro Pro

1820 1825 1830

Gln Pro Gln Ala Ser Val Pro Leu Arg Leu Thr Arg Gly Ser Arg

1835 1840 1845

Ala Pro Ile Ser Arg Ala Gln Leu Ser Val Val Asp Pro Asp Ser

1850 1855 1860

Ala Pro Gly Glu Ile Glu Tyr Glu Val Gln Arg Ala Pro His Asn

1865 1870 1875

Gly Phe Leu Ser Leu Val Gly Gly Gly Leu Gly Pro Val Thr Arg

1880 1885 1890

Phe Thr Gln Ala Asp Val Asp Ser Gly Arg Leu Ala Phe Val Ala

1895 1900 1905

Asn Gly Ser Ser Val Ala Gly Ile Phe Gln Leu Ser Met Ser Asp

1910 1915 1920

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

1925 1930 1935

Pro Ser Ala Ile Glu Val Gln Leu Arg Ala Pro Leu Glu Val Pro

1940 1945 1950

Gln Ala Leu Gly Arg Ser Ser Leu Ser Gln Gln Gln Leu Arg Val

1955 1960 1965

Val Ser Asp Arg Glu Glu Pro Glu Ala Ala Tyr Arg Leu Ile Gln

1970 1975 1980

Gly Pro Gln Tyr Gly His Leu Leu Val Gly Gly Arg Pro Thr Ser

1985 1990 1995

Ala Phe Ser Gln Phe Gln Ile Asp Gln Gly Glu Val Val Phe Ala

2000 2005 2010

Phe Thr Asn Phe Ser Ser Ser His Asp His Phe Arg Val Leu Ala

2015 2020 2025

Leu Ala Arg Gly Val Asn Ala Ser Ala Val Val Asn Val Thr Val

2030 2035 2040

Arg Ala Leu Leu His Val Trp Ala Gly Gly Pro Trp Pro Gln Gly

2045 2050 2055

Ala Thr Leu Arg Leu Asp Pro Thr Val Leu Asp Ala Gly Glu Leu

2060 2065 2070

Ala Asn Arg Thr Gly Ser Val Pro Arg Phe Arg Leu Leu Glu Gly

2075 2080 2085

Pro Arg His Gly Arg Val Val Arg Val Pro Arg Ala Arg Thr Glu

2090 2095 2100

Pro Gly Gly Ser Gln Leu Val Glu Gln Phe Thr Gln Gln Asp Leu

2105 2110 2115

Glu Asp Gly Arg Leu Gly Leu Glu Val Gly Arg Pro Glu Gly Arg

2120 2125 2130

Ala Pro Gly Pro Ala Gly Asp Ser Leu Thr Leu Glu Leu Trp Ala

2135 2140 2145

Gln Gly Val Pro Pro Ala Val Ala Ser Leu Asp Phe Ala Thr Glu

2150 2155 2160

Pro Tyr Asn Ala Ala Arg Pro Tyr Ser Val Ala Leu Leu Ser Val

2165 2170 2175

Pro Glu Ala Ala Arg Thr Glu Ala Gly Lys Pro Glu Ser Ser Thr

2180 2185 2190

Pro Thr Gly Glu Pro Gly Pro Met Ala Ser Ser Pro Glu Pro Ala

2195 2200 2205

Val Ala Lys Gly Gly Phe Leu Ser Phe Leu Glu Ala Asn Met Phe

2210 2215 2220

Ser Val Ile Ile Pro Met Cys Leu Val Leu Leu Leu Leu Ala Leu

2225 2230 2235

Ile Leu Pro Leu Leu Phe Tyr Leu Arg Lys Arg Asn Lys Thr Gly

2240 2245 2250

Lys His Asp Val Gln Val Leu Thr Ala Lys Pro Arg Asn Gly Leu

2255 2260 2265

Ala Gly Asp Thr Glu Thr Phe Arg Lys Val Glu Pro Gly Gln Ala

2270 2275 2280

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

2285 2290 2295

Gln Pro Asp Pro Glu Leu Leu Gln Phe Cys Arg Thr Pro Asn Pro

2300 2305 2310

Ala Leu Lys Asn Gly Gln Tyr Trp Val

2315 2320

<210> 321

<211> 318

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Met Ala Ala Gln Gly Cys Ala Ala Ser Arg Leu Leu Gln Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Gly Ala Arg Ala

20 25 30

Arg Trp Arg Gly Glu Gly Thr Ser Ala His Leu Arg Asp Ile Phe Leu

35 40 45

Gly Arg Cys Ala Glu Tyr Arg Ala Leu Leu Ser Pro Glu Gln Arg Asn

50 55 60

Lys Asn Cys Thr Ala Ile Trp Glu Ala Phe Lys Val Ala Leu Asp Lys

65 70 75 80

Asp Pro Cys Ser Val Leu Pro Ser Asp Tyr Asp Leu Phe Ile Asn Leu

85 90 95

Ser Arg His Ser Ile Pro Arg Asp Lys Ser Leu Phe Trp Glu Asn Ser

100 105 110

His Leu Leu Val Asn Ser Phe Ala Asp Asn Thr Arg Arg Phe Met Pro

115 120 125

Leu Ser Asp Val Leu Tyr Gly Arg Val Ala Asp Phe Leu Ser Trp Cys

130 135 140

Arg Gln Lys Asn Asp Ser Gly Leu Asp Tyr Gln Ser Cys Pro Thr Ser

145 150 155 160

Glu Asp Cys Glu Asn Asn Pro Val Asp Ser Phe Trp Lys Arg Ala Ser

165 170 175

Ile Gln Tyr Ser Lys Asp Ser Ser Gly Val Ile His Val Met Leu Asn

180 185 190

Gly Ser Glu Pro Thr Gly Ala Tyr Pro Ile Lys Gly Phe Phe Ala Asp

195 200 205

Tyr Glu Ile Pro Asn Leu Gln Lys Glu Lys Ile Thr Arg Ile Glu Ile

210 215 220

Trp Val Met His Glu Ile Gly Gly Pro Asn Val Glu Ser Cys Gly Glu

225 230 235 240

Gly Ser Met Lys Val Leu Glu Lys Arg Leu Lys Asp Met Gly Phe Gln

245 250 255

Tyr Ser Cys Ile Asn Asp Tyr Arg Pro Val Lys Leu Leu Gln Cys Val

260 265 270

Asp His Ser Thr His Pro Asp Cys Ala Leu Lys Ser Ala Ala Ala Ala

275 280 285

Thr Gln Arg Lys Ala Pro Ser Leu Tyr Thr Glu Gln Arg Ala Gly Leu

290 295 300

Ile Ile Pro Leu Phe Leu Val Leu Ala Ser Arg Thr Gln Leu

305 310 315

<210> 322

<211> 830

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Met Ala Asn Cys Gln Ile Ala Ile Leu Tyr Gln Arg Phe Gln Arg Val

1 5 10 15

Val Phe Gly Ile Ser Gln Leu Leu Cys Phe Ser Ala Leu Ile Ser Glu

20 25 30

Leu Thr Asn Gln Lys Glu Val Ala Ala Trp Thr Tyr His Tyr Ser Thr

35 40 45

Lys Ala Tyr Ser Trp Asn Ile Ser Arg Lys Tyr Cys Gln Asn Arg Tyr

50 55 60

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

Asn Asn Lys Thr Trp Thr Trp Val Gly Thr Lys Lys Ala Leu Thr Asn
100 105 110
Glu Ala Glu Asn Trp Ala Asp Asn Glu Pro Asn Asn Lys Arg Asn Asn
115 120 125
Glu Asp Cys Val Glu Ile Tyr Ile Lys Ser Pro Ser Ala Pro Gly Lys
130 135 140
Trp Asn Asp Glu His Cys Leu Lys Lys Lys His Ala Leu Cys Tyr Thr
145 150 155 160

Ala Ser Cys Gln Asp Met Ser Cys Ser Lys Gln Gly Glu Cys Leu Glu
165 170 175
Thr Ile Gly Asn Tyr Thr Cys Ser Cys Tyr Pro Gly Phe Tyr Gly Pro
180 185 190
Glu Cys Glu Tyr Val Arg Glu Cys Gly Glu Leu Glu Leu Pro Gln His
195 200 205
Val Leu Met Asn Cys Ser His Pro Leu Gly Asn Phe Ser Phe Asn Ser
210 215 220

Gln Cys Ser Phe His Cys Thr Asp Gly Tyr Gln Val Asn Gly Pro Ser
225 230 235 240
Lys Leu Glu Cys Leu Ala Ser Gly Ile Trp Thr Asn Lys Pro Pro Gln
245 250 255
Cys Leu Ala Ala Gln Cys Pro Pro Leu Lys Ile Pro Glu Arg Gly Asn
260 265 270
Met Thr Cys Leu His Ser Ala Lys Ala Phe Gln His Gln Ser Ser Cys
275 280 285

Ser Phe Ser Cys Glu Glu Gly Phe Ala Leu Val Gly Pro Glu Val Val
290 295 300
Gln Cys Thr Ala Ser Gly Val Trp Thr Ala Pro Ala Pro Val Cys Lys

305 310 315 320

Ala Val Gln Cys Gln His Leu Glu Ala Pro Ser Glu Gly Thr Met Asp

325 330 335

Cys Val His Pro Leu Thr Ala Phe Ala Tyr Gly Ser Ser Cys Lys Phe

340 345 350

Glu Cys Gln Pro Gly Tyr Arg Val Arg Gly Leu Asp Met Leu Arg Cys

355 360 365

Ile Asp Ser Gly His Trp Ser Ala Pro Leu Pro Thr Cys Glu Ala Ile

370 375 380

Ser Cys Glu Pro Leu Glu Ser Pro Val His Gly Ser Met Asp Cys Ser

385 390 395 400

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

405 410 415

Ala Glu Gly Phe Met Leu Arg Gly Ala Asp Ile Val Arg Cys Asp Asn

420 425 430

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

435 440 445

Gln Asp Leu Pro Val Pro Asn Glu Ala Arg Val Asn Cys Ser His Pro

450 455 460

Phe Gly Ala Phe Arg Tyr Gln Ser Val Cys Ser Phe Thr Cys Asn Glu

465 470 475 480

Gly Leu Leu Leu Val Gly Ala Ser Val Leu Gln Cys Leu Ala Thr Gly

485 490 495

Asn Trp Asn Ser Val Pro Pro Glu Cys Gln Ala Ile Pro Cys Thr Pro

500 505 510

Leu Leu Ser Pro Gln Asn Gly Thr Met Thr Cys Val Gln Pro Leu Gly

515 520 525

Ser Ser Ser Tyr Lys Ser Thr Cys Gln Phe Ile Cys Asp Glu Gly Tyr

530 535 540

Ser Leu Ser Gly Pro Glu Arg Leu Asp Cys Thr Arg Ser Gly Arg Trp

545 550 555 560

Thr Asp Ser Pro Pro Met Cys Glu Ala Ile Lys Cys Pro Glu Leu Phe
565 570 575
Ala Pro Glu Gln Gly Ser Leu Asp Cys Ser Asp Thr Arg Gly Glu Phe
580 585 590
Asn Val Gly Ser Thr Cys His Phe Ser Cys Asp Asn Gly Phe Lys Leu
595 600 605

Glu Gly Pro Asn Asn Val Glu Cys Thr Thr Ser Gly Arg Trp Ser Ala
610 615 620
Thr Pro Pro Thr Cys Lys Gly Ile Ala Ser Leu Pro Thr Pro Gly Leu
625 630 635 640
Gln Cys Pro Ala Leu Thr Thr Pro Gly Gln Gly Thr Met Tyr Cys Arg
645 650 655
His His Pro Gly Thr Phe Gly Phe Asn Thr Thr Cys Tyr Phe Gly Cys
660 665 670

Asn Ala Gly Phe Thr Leu Ile Gly Asp Ser Thr Leu Ser Cys Arg Pro
675 680 685
Ser Gly Gln Trp Thr Ala Val Thr Pro Ala Cys Arg Ala Val Lys Cys
690 695 700
Ser Glu Leu His Val Asn Lys Pro Ile Ala Met Asn Cys Ser Asn Leu
705 710 715 720
Trp Gly Asn Phe Ser Tyr Gly Ser Ile Cys Ser Phe His Cys Leu Glu
725 730 735

Gly Gln Leu Leu Asn Gly Ser Ala Gln Thr Ala Cys Gln Glu Asn Gly
740 745 750
His Trp Ser Thr Thr Val Pro Thr Cys Gln Ala Gly Pro Leu Thr Ile
755 760 765
Gln Glu Ala Leu Thr Tyr Phe Gly Gly Ala Val Ala Ser Thr Ile Gly
770 775 780
Leu Ile Met Gly Gly Thr Leu Leu Ala Leu Leu Arg Lys Arg Phe Arg
785 790 795 800

Gln Lys Asp Asp Gly Lys Cys Pro Leu Asn Pro His Ser His Leu Gly

805 810 815

Thr Tyr Gly Val Phe Thr Asn Ala Ala Phe Asp Pro Ser Pro

820 825 830

<210> 323

<211> 278

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Met Glu Arg Leu Val Ile Arg Met Pro Phe Ser His Leu Ser Thr Tyr

1 5 10 15

Ser Leu Val Trp Val Met Ala Ala Val Val Leu Cys Thr Ala Gln Val

20 25 30

Gln Val Val Thr Gln Asp Glu Arg Glu Gln Leu Tyr Thr Pro Ala Ser

35 40 45

Leu Lys Cys Ser Leu Gln Asn Ala Gln Glu Ala Leu Ile Val Thr Trp

50 55 60

Gln Lys Lys Lys Ala Val Ser Pro Glu Asn Met Val Thr Phe Ser Glu

65 70 75 80

Asn His Gly Val Val Ile Gln Pro Ala Tyr Lys Asp Lys Ile Asn Ile

85 90 95

Thr Gln Leu Gly Leu Gln Asn Ser Thr Ile Thr Phe Trp Asn Ile Thr

100 105 110

Leu Glu Asp Glu Gly Cys Tyr Met Cys Leu Phe Asn Thr Phe Gly Phe

115 120 125

Gly Lys Ile Ser Gly Thr Ala Cys Leu Thr Val Tyr Val Gln Pro Ile

130 135 140

Val Ser Leu His Tyr Lys Phe Ser Glu Asp His Leu Asn Ile Thr Cys

145 150 155 160

Ser Ala Thr Ala Arg Pro Ala Pro Met Val Phe Trp Lys Val Pro Arg

165 170 175

Ser Gly Ile Glu Asn Ser Thr Val Thr Leu Ser His Pro Asn Gly Thr

180 185 190

Thr Ser Val Thr Ser Ile Leu His Ile Lys Asp Pro Lys Asn Gln Val
195 200 205
Gly Lys Glu Val Ile Cys Gln Val Leu His Leu Gly Thr Val Thr Asp

210 215 220
Phe Lys Gln Thr Val Asn Lys Gly Tyr Trp Phe Ser Val Pro Leu Leu
225 230 235 240
Leu Ser Ile Val Ser Leu Val Ile Leu Leu Val Leu Ile Ser Ile Leu
245 250 255
Leu Tyr Trp Lys Arg His Arg Asn Gln Asp Arg Gly Glu Leu Ser Gln
260 265 270
Gly Val Gln Lys Met Thr
275

<210> 324
<211> 1382
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 324
Met Ala Thr Gly Gly Arg Arg Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Leu Val
1 5 10 15
Ala Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ala Gly His Leu Tyr Pro Gly
20 25 30
Glu Val Cys Pro Gly Met Asp Ile Arg Asn Asn Leu Thr Arg Leu His
35 40 45
Glu Leu Glu Asn Cys Ser Val Ile Glu Gly His Leu Gln Ile Leu Leu

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

Arg Leu Phe Phe Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Val His Leu

115 120 125

Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Asn Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val

130 135 140

Arg Ile Glu Lys Asn Asn Glu Leu Cys Tyr Leu Ala Thr Ile Asp Trp

145 150 155 160

Ser Arg Ile Leu Asp Ser Val Glu Asp Asn Tyr Ile Val Leu Asn Lys

165 170 175

Asp Asp Asn Glu Glu Cys Gly Asp Ile Cys Pro Gly Thr Ala Lys Gly

180 185 190

Lys Thr Asn Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly Gln Phe Val Glu Arg

195 200 205

Cys Trp Thr His Ser His Cys Gln Lys Val Cys Pro Thr Ile Cys Lys

210 215 220

Ser His Gly Cys Thr Ala Glu Gly Leu Cys Cys His Ser Glu Cys Leu

225 230 235 240

Gly Asn Cys Ser Gln Pro Asp Asp Pro Thr Lys Cys Val Ala Cys Arg

245 250 255

Asn Phe Tyr Leu Asp Gly Arg Cys Val Glu Thr Cys Pro Pro Pro Tyr

260 265 270

Tyr His Phe Gln Asp Trp Arg Cys Val Asn Phe Ser Phe Cys Gln Asp

275 280 285

Leu His His Lys Cys Lys Asn Ser Arg Arg Gln Gly Cys His Gln Tyr

290 295 300

Val Ile His Asn Asn Lys Cys Ile Pro Glu Cys Pro Ser Gly Tyr Thr

305 310 315 320

Met Asn Ser Ser Asn Leu Leu Cys Thr Pro Cys Leu Gly Pro Cys Pro

325 330 335

Lys Val Cys His Leu Leu Glu Gly Glu Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr

340 345 350

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

355 360 365

Ile Asn Ile Arg Gly Gly Asn Asn Leu Ala Ala Glu Leu Glu Ala Asn

370 375 380

Leu Gly Leu Ile Glu Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Lys Ile Arg Arg Ser

385 390 395 400

Tyr Ala Leu Val Ser Leu Ser Phe Phe Arg Lys Leu Arg Leu Ile Arg

405 410 415

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

420 425 430

Gln Asn Leu Arg Gln Leu Trp Asp Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Ile

435 440 445

Thr Gln Gly Lys Leu Phe Phe His Tyr Asn Pro Lys Leu Cys Leu Ser

450 455 460

Glu Ile His Lys Met Glu Glu Val Ser Gly Thr Lys Gly Arg Gln Glu

465 470 475 480

Arg Asn Asp Ile Ala Leu Lys Thr Asn Gly Asp Gln Ala Ser Cys Glu

485 490 495

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

500 505 510

Leu Leu Arg Trp Glu Pro Tyr Trp Pro Pro Asp Phe Arg Asp Leu Leu

515 520 525

Gly Phe Met Leu Phe Tyr Lys Glu Ala Pro Tyr Gln Asn Val Thr Glu

530 535 540

Phe Asp Gly Gln Asp Ala Cys Gly Ser Asn Ser Trp Thr Val Val Asp

545 550 555 560

Ile Asp Pro Pro Leu Arg Ser Asn Asp Pro Lys Ser Gln Asn His Pro

565 570 575

Gly Trp Leu Met Arg Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln Tyr Ala Ile Phe

580 585 590

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

595 600 605

Lys Ser Asp Ile Ile Tyr Val Gln Thr Asp Ala Thr Asn Pro Ser Val

610 615 620

Pro Leu Asp Pro Ile Ser Val Ser Asn Ser Ser Ser Gln Ile Ile Leu

625 630 635 640

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

645 650 655

Val Phe Trp Glu Arg Gln Ala Glu Asp Ser Glu Leu Phe Glu Leu Asp

660 665 670

Tyr Cys Leu Lys Gly Leu Lys Leu Pro Ser Arg Thr Trp Ser Pro Pro

675 680 685

Phe Glu Ser Glu Asp Ser Gln Lys His Asn Gln Ser Glu Tyr Glu Asp

690 695 700

Ser Ala Gly Glu Cys Cys Ser Cys Pro Lys Thr Asp Ser Gln Ile Leu

705 710 715 720

Lys Glu Leu Glu Glu Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu

725 730 735

His Asn Val Val Phe Val Pro Arg Lys Thr Ser Ser Gly Thr Gly Ala

740 745 750

Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly

755 760 765

Asn Val Thr Val Ala Val Pro Thr Val Ala Ala Phe Pro Asn Thr Ser

770 775 780

Ser Thr Ser Val Pro Thr Ser Pro Glu Glu His Arg Pro Phe Glu Lys

785 790 795 800

Val Val Asn Lys Glu Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg His Phe Thr

805 810 815

Gly Tyr Arg Ile Glu Leu Gln Ala Cys Asn Gln Asp Thr Pro Glu Glu

820 825 830

Arg Cys Ser Val Ala Ala Tyr Val Ser Ala Arg Thr Met Pro Glu Ala

835 840 845

Lys Ala Asp Asp Ile Val Gly Pro Val Thr His Glu Ile Phe Glu Asn

850 855 860

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

865 870 875 880

Ile Val Leu Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Arg Tyr Gly Asp Glu Glu Leu

885 890 895

His Leu Cys Val Ser Arg Lys His Phe Ala Leu Glu Arg Gly Cys Arg

900 905 910

Leu Arg Gly Leu Ser Pro Gly Asn Tyr Ser Val Arg Ile Arg Ala Thr

915 920 925

Ser Leu Ala Gly Asn Gly Ser Trp Thr Glu Pro Thr Tyr Phe Tyr Val

930 935 940

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

945 950 955 960

Pro Leu Ile Phe Val Phe Leu Phe Ser Val Val Ile Gly Ser Ile Tyr

965 970 975

Leu Phe Leu Arg Lys Arg Gln Pro Asp Gly Pro Leu Gly Pro Leu Tyr

980 985 990

Ala Ser Ser Asn Pro Glu Tyr Leu Ser Ala Ser Asp Val Phe Pro Cys

995 1000 1005

Ser Val Tyr Val Pro Asp Glu Trp Glu Val Ser Arg Glu Lys Ile

1010 1015 1020

Thr Leu Leu Arg Glu Leu Gly Gln Gly Ser Phe Gly Met Val Tyr

1025 1030 1035

Glu Gly Asn Ala Arg Asp Ile Ile Lys Gly Glu Ala Glu Thr Arg

1040 1045 1050

Val Ala Val Lys Thr Val Asn Glu Ser Ala Ser Leu Arg Glu Arg

1055 1060 1065

Ile Glu Phe Leu Asn Glu Ala Ser Val Met Lys Gly Phe Thr Cys

1070 1075 1080

His His Val Val Arg Leu Leu Gly Val Val Ser Lys Gly Gln Pro

1085 1090 1095

Thr Leu Val Val Met Glu Leu Met Ala His Gly Asp Leu Lys Ser
1100 1105 1110
Tyr Leu Arg Ser Leu Arg Pro Glu Ala Glu Asn Asn Pro Gly Arg
1115 1120 1125
Pro Pro Pro Thr Leu Gln Glu Met Ile Gln Met Ala Ala Glu Ile

1130 1135 1140
Ala Asp Gly Met Ala Tyr Leu Asn Ala Lys Lys Phe Val His Arg
1145 1150 1155
Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Val Ala His Asp Phe Thr Val
1160 1165 1170
Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Thr Arg Asp Ile Tyr Glu Thr Asp
1175 1180 1185
Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Lys Gly Leu Leu Pro Val Arg Trp Met

1190 1195 1200
Ala Pro Glu Ser Leu Lys Asp Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asp
1205 1210 1215
Met Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Thr Ser Leu Ala
1220 1225 1230
Glu Gln Pro Tyr Gln Gly Leu Ser Asn Glu Gln Val Leu Lys Phe
1235 1240 1245
Val Met Asp Gly Gly Tyr Leu Asp Gln Pro Asp Asn Cys Pro Glu

1250 1255 1260
Arg Val Thr Asp Leu Met Arg Met Cys Trp Gln Phe Asn Pro Lys
1265 1270 1275
Met Arg Pro Thr Phe Leu Glu Ile Val Asn Leu Leu Lys Asp Asp
1280 1285 1290
Leu His Pro Ser Phe Pro Glu Val Ser Phe Phe His Ser Glu Glu
1295 1300 1305
Asn Lys Ala Pro Glu Ser Glu Glu Leu Glu Met Glu Phe Glu Asp

1310 1315 1320
Met Glu Asn Val Pro Leu Asp Arg Ser Ser His Cys Gln Arg Glu

1325 1330 1335

Glu Ala Gly Gly Arg Asp Gly Gly Ser Ser Leu Gly Phe Lys Arg

1340 1345 1350

Ser Tyr Glu Glu His Ile Pro Tyr Thr His Met Asn Gly Gly Lys

1355 1360 1365

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

1370 1375 1380

<210> 325

<211> 1130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Met Ala Ala Ala Gly Gln Leu Cys Leu Leu Tyr Leu Ser Ala Gly Leu

1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Gly Ala Ala Phe Asn Leu Asp Thr Arg Glu Asp Asn

20 25 30

Val Ile Arg Lys Tyr Gly Asp Pro Gly Ser Leu Phe Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Ala Met His Trp Gln Leu Gln Pro Glu Asp Lys Arg Leu Leu Leu Val

50 55 60

Gly Ala Pro Arg Ala Glu Ala Leu Pro Leu Gln Arg Ala Asn Arg Thr

65 70 75 80

Gly Gly Leu Tyr Ser Cys Asp Ile Thr Ala Arg Gly Pro Cys Thr Arg

85 90 95

Ile Glu Phe Asp Asn Asp Ala Asp Pro Thr Ser Glu Ser Lys Glu Asp

100 105 110

Gln Trp Met Gly Val Thr Val Gln Ser Gln Gly Pro Gly Gly Lys Val

115 120 125

Val Thr Cys Ala His Arg Tyr Glu Lys Arg Gln His Val Asn Thr Lys

130 135 140

Gln Glu Ser Arg Asp Ile Phe Gly Arg Cys Tyr Val Leu Ser Gln Asn

145 150 155 160

Leu Arg Ile Glu Asp Asp Met Asp Gly Gly Asp Trp Ser Phe Cys Asp
165 170 175

Gly Arg Leu Arg Gly His Glu Lys Phe Gly Ser Cys Gln Gln Gly Val
180 185 190
Ala Ala Thr Phe Thr Lys Asp Phe His Tyr Ile Val Phe Gly Ala Pro
195 200 205
Gly Thr Tyr Asn Trp Lys Gly Ile Val Arg Val Glu Gln Lys Asn Asn
210 215 220
Thr Phe Phe Asp Met Asn Ile Phe Glu Asp Gly Pro Tyr Glu Val Gly
225 230 235 240

Gly Glu Thr Glu His Asp Glu Ser Leu Val Pro Val Pro Ala Asn Ser
245 250 255
Tyr Leu Gly Leu Leu Phe Leu Thr Ser Val Ser Tyr Thr Asp Pro Asp
260 265 270
Gln Phe Val Tyr Lys Thr Arg Pro Pro Arg Glu Gln Pro Asp Thr Phe
275 280 285
Pro Asp Val Met Met Asn Ser Tyr Leu Gly Phe Ser Leu Asp Ser Gly
290 295 300

Lys Gly Ile Val Ser Lys Asp Glu Ile Thr Phe Val Ser Gly Ala Pro
305 310 315 320
Arg Ala Asn His Ser Gly Ala Val Val Leu Leu Lys Arg Asp Met Lys
325 330 335
Ser Ala His Leu Leu Pro Glu His Ile Phe Asp Gly Glu Gly Leu Ala
340 345 350
Ser Ser Phe Gly Tyr Asp Val Ala Val Val Asp Leu Asn Lys Asp Gly
355 360 365

Trp Gln Asp Ile Val Ile Gly Ala Pro Gln Tyr Phe Asp Arg Asp Gly
370 375 380
Glu Val Gly Gly Ala Val Tyr Val Tyr Met Asn Gln Gln Gly Arg Trp
385 390 395 400
Asn Asn Val Lys Pro Ile Arg Leu Asn Gly Thr Lys Asp Ser Met Phe

405 410 415

Gly Ile Ala Val Lys Asn Ile Gly Asp Ile Asn Gln Asp Gly Tyr Pro

420 425 430

Asp Ile Ala Val Gly Ala Pro Tyr Asp Asp Leu Gly Lys Val Phe Ile

435 440 445

Tyr His Gly Ser Ala Asn Gly Ile Asn Thr Lys Pro Thr Gln Val Leu

450 455 460

Lys Gly Ile Ser Pro Tyr Phe Gly Tyr Ser Ile Ala Gly Asn Met Asp

465 470 475 480

Leu Asp Arg Asn Ser Tyr Pro Asp Val Ala Val Gly Ser Leu Ser Asp

485 490 495

Ser Val Thr Ile Phe Arg Ser Arg Pro Val Ile Asn Ile Gln Lys Thr

500 505 510

Ile Thr Val Thr Pro Asn Arg Ile Asp Leu Arg Gln Lys Thr Ala Cys

515 520 525

Gly Ala Pro Ser Gly Ile Cys Leu Gln Val Lys Ser Cys Phe Glu Tyr

530 535 540

Thr Ala Asn Pro Ala Gly Tyr Asn Pro Ser Ile Ser Ile Val Gly Thr

545 550 555 560

Leu Glu Ala Glu Lys Glu Arg Arg Lys Ser Gly Leu Ser Ser Arg Val

565 570 575

Gln Phe Arg Asn Gln Gly Ser Glu Pro Lys Tyr Thr Gln Glu Leu Thr

580 585 590

Leu Lys Arg Gln Lys Gln Lys Val Cys Met Glu Glu Thr Leu Trp Leu

595 600 605

Gln Asp Asn Ile Arg Asp Lys Leu Arg Pro Ile Pro Ile Thr Ala Ser

610 615 620

Val Glu Ile Gln Glu Pro Ser Ser Arg Arg Arg Val Asn Ser Leu Pro

625 630 635 640

Glu Val Leu Pro Ile Leu Asn Ser Asp Glu Pro Lys Thr Ala His Ile

645 650 655

Asp Val His Phe Leu Lys Glu Gly Cys Gly Asp Asp Asn Val Cys Asn
660 665 670
Ser Asn Leu Lys Leu Glu Tyr Lys Phe Cys Thr Arg Glu Gly Asn Gln
675 680 685

Asp Lys Phe Ser Tyr Leu Pro Ile Gln Lys Gly Val Pro Glu Leu Val
690 695 700
Leu Lys Asp Gln Lys Asp Ile Ala Leu Glu Ile Thr Val Thr Asn Ser
705 710 715 720
Pro Ser Asn Pro Arg Asn Pro Thr Lys Asp Gly Asp Asp Ala His Glu
725 730 735
Ala Lys Leu Ile Ala Thr Phe Pro Asp Thr Leu Thr Tyr Ser Ala Tyr
740 745 750

Arg Glu Leu Arg Ala Phe Pro Glu Lys Gln Leu Ser Cys Val Ala Asn
755 760 765
Gln Asn Gly Ser Gln Ala Asp Cys Glu Leu Gly Asn Pro Phe Lys Arg
770 775 780
Asn Ser Asn Val Thr Phe Tyr Leu Val Leu Ser Thr Thr Glu Val Thr
785 790 795 800
Phe Asp Thr Pro Asp Leu Asp Ile Asn Leu Lys Leu Glu Thr Thr Ser
805 810 815

Asn Gln Asp Asn Leu Ala Pro Ile Thr Ala Lys Ala Lys Val Val Ile
820 825 830
Glu Leu Leu Leu Ser Val Ser Gly Val Ala Lys Pro Ser Gln Val Tyr
835 840 845
Phe Gly Gly Thr Val Val Gly Glu Gln Ala Met Lys Ser Glu Asp Glu
850 855 860
Val Gly Ser Leu Ile Glu Tyr Glu Phe Arg Val Ile Asn Leu Gly Lys
865 870 875 880

Pro Leu Thr Asn Leu Gly Thr Ala Thr Leu Asn Ile Gln Trp Pro Lys
885 890 895
Glu Ile Ser Asn Gly Lys Trp Leu Leu Tyr Leu Val Lys Val Glu Ser

900 905 910

Lys Gly Leu Glu Lys Val Thr Cys Glu Pro Gln Lys Glu Ile Asn Ser

915 920 925

Leu Asn Leu Thr Glu Ser His Asn Ser Arg Lys Lys Arg Glu Ile Thr

930 935 940

Glu Lys Gln Ile Asp Asp Asn Arg Lys Phe Ser Leu Phe Ala Glu Arg

945 950 955 960

Lys Tyr Gln Thr Leu Asn Cys Ser Val Asn Val Asn Cys Val Asn Ile

965 970 975

Arg Cys Pro Leu Arg Gly Leu Asp Ser Lys Ala Ser Leu Ile Leu Arg

980 985 990

Ser Arg Leu Trp Asn Ser Thr Phe Leu Glu Glu Tyr Ser Lys Leu Asn

995 1000 1005

Tyr Leu Asp Ile Leu Met Arg Ala Phe Ile Asp Val Thr Ala Ala

1010 1015 1020

Ala Glu Asn Ile Arg Leu Pro Asn Ala Gly Thr Gln Val Arg Val

1025 1030 1035

Thr Val Phe Pro Ser Lys Thr Val Ala Gln Tyr Ser Gly Val Pro

1040 1045 1050

Trp Trp Ile Ile Leu Val Ala Ile Leu Ala Gly Ile Leu Met Leu

1055 1060 1065

Ala Leu Leu Val Phe Ile Leu Trp Lys Cys Gly Phe Phe Lys Arg

1070 1075 1080

Ser Arg Tyr Asp Asp Ser Val Pro Arg Tyr His Ala Val Arg Ile

1085 1090 1095

Arg Lys Glu Glu Arg Glu Ile Lys Asp Glu Lys Tyr Ile Asp Asn

1100 1105 1110

Leu Glu Lys Lys Gln Trp Ile Thr Lys Trp Asn Glu Asn Glu Ser

1115 1120 1125

Tyr Ser

1130

<210> 326

<211> 738

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Met Arg Gly Pro Ser Gly Ala Leu Trp Leu Leu Leu Ala Leu Arg Thr
1 5 10 15

Val Leu Gly Gly Met Glu Val Arg Trp Cys Ala Thr Ser Asp Pro Glu
20 25 30

Gln His Lys Cys Gly Asn Met Ser Glu Ala Phe Arg Glu Ala Gly Ile
35 40 45

Gln Pro Ser Leu Leu Cys Val Arg Gly Thr Ser Ala Asp His Cys Val
50 55 60

Gln Leu Ile Ala Ala Gln Glu Ala Asp Ala Ile Thr Leu Asp Gly Gly
65 70 75 80

Ala Ile Tyr Glu Ala Gly Lys Glu His Gly Leu Lys Pro Val Val Gly
85 90 95

Glu Val Tyr Asp Gln Glu Val Gly Thr Ser Tyr Tyr Ala Val Ala Val
100 105 110

Val Arg Arg Ser Ser His Val Thr Ile Asp Thr Leu Lys Gly Val Lys
115 120 125

Ser Cys His Thr Gly Ile Asn Arg Thr Val Gly Trp Asn Val Pro Val
130 135 140

Gly Tyr Leu Val Glu Ser Gly Arg Leu Ser Val Met Gly Cys Asp Val
145 150 155 160

Leu Lys Ala Val Ser Asp Tyr Phe Gly Gly Ser Cys Val Pro Gly Ala
165 170 175

Gly Glu Thr Ser Tyr Ser Glu Ser Leu Cys Arg Leu Cys Arg Gly Asp
180 185 190

Ser Ser Gly Glu Gly Val Cys Asp Lys Ser Pro Leu Glu Arg Tyr Tyr
195 200 205

Asp Tyr Ser Gly Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Gly Ala Gly Asp Val

210 215 220

Ala Phe Val Lys His Ser Thr Val Leu Glu Asn Thr Asp Gly Lys Thr

225 230 235 240

Leu Pro Ser Trp Gly Gln Ala Leu Leu Ser Gln Asp Phe Glu Leu Leu

245 250 255

Cys Arg Asp Gly Ser Arg Ala Asp Val Thr Glu Trp Arg Gln Cys His

260 265 270

Leu Ala Arg Val Pro Ala His Ala Val Val Val Arg Ala Asp Thr Asp

275 280 285

Gly Gly Leu Ile Phe Arg Leu Leu Asn Glu Gly Gln Arg Leu Phe Ser

290 295 300

His Glu Gly Ser Ser Phe Gln Met Phe Ser Ser Glu Ala Tyr Gly Gln

305 310 315 320

Lys Asp Leu Leu Phe Lys Asp Ser Thr Ser Glu Leu Val Pro Ile Ala

325 330 335

Thr Gln Thr Tyr Glu Ala Trp Leu Gly His Glu Tyr Leu His Ala Met

340 345 350

Lys Gly Leu Leu Cys Asp Pro Asn Arg Leu Pro Pro Tyr Leu Arg Trp

355 360 365

Cys Val Leu Ser Thr Pro Glu Ile Gln Lys Cys Gly Asp Met Ala Val

370 375 380

Ala Phe Arg Arg Gln Arg Leu Lys Pro Glu Ile Gln Cys Val Ser Ala

385 390 395 400

Lys Ser Pro Gln His Cys Met Glu Arg Ile Gln Ala Glu Gln Val Asp

405 410 415

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

420 425 430

Gly Leu Val Pro Ala Ala Gly Glu His Tyr Ala Pro Glu Asp Ser Ser

435 440 445

Asn Ser Tyr Tyr Val Val Ala Val Val Arg Arg Asp Ser Ser His Ala

450 455 460

Phe Thr Leu Asp Glu Leu Arg Gly Lys Arg Ser Cys His Ala Gly Phe
465 470 475 480
Gly Ser Pro Ala Gly Trp Asp Val Pro Val Gly Ala Leu Ile Gln Arg
485 490 495
Gly Phe Ile Arg Pro Lys Asp Cys Asp Val Leu Thr Ala Val Ser Glu

500 505 510
Phe Phe Asn Ala Ser Cys Val Pro Val Asn Asn Pro Lys Asn Tyr Pro
515 520 525
Ser Ser Leu Cys Ala Leu Cys Val Gly Asp Glu Gln Gly Arg Asn Lys
530 535 540
Cys Val Gly Asn Ser Gln Glu Arg Tyr Tyr Gly Tyr Arg Gly Ala Phe
545 550 555 560
Arg Cys Leu Val Glu Asn Ala Gly Asp Val Ala Phe Val Arg His Thr

565 570 575
Thr Val Phe Asp Asn Thr Asn Gly His Asn Ser Glu Pro Trp Ala Ala
580 585 590
Glu Leu Arg Ser Glu Asp Tyr Glu Leu Leu Cys Pro Asn Gly Ala Arg
595 600 605
Ala Glu Val Ser Gln Phe Ala Ala Cys Asn Leu Ala Gln Ile Pro Pro
610 615 620
His Ala Val Met Val Arg Pro Asp Thr Asn Ile Phe Thr Val Tyr Gly

625 630 635 640
Leu Leu Asp Lys Ala Gln Asp Leu Phe Gly Asp Asp His Asn Lys Asn
645 650 655
Gly Phe Lys Met Phe Asp Ser Ser Asn Tyr His Gly Gln Asp Leu Leu
660 665 670
Phe Lys Asp Ala Thr Val Arg Ala Val Pro Val Gly Glu Lys Thr Thr
675 680 685
Tyr Arg Gly Trp Leu Gly Leu Asp Tyr Val Ala Ala Leu Glu Gly Met

690 695 700
Ser Ser Gln Gln Cys Ser Gly Ala Ala Ala Pro Ala Pro Gly Ala Pro

705 710 715 720

Leu Leu Pro Leu Leu Leu Pro Ala Leu Ala Ala Arg Leu Leu Pro Pro

725 730 735

Ala Leu

<210> 327

<211> 738

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Met Gln Pro Arg Trp Ala Gln Gly Ala Thr Met Trp Leu Gly Val Leu

1 5 10 15

Leu Thr Leu Leu Leu Cys Ser Ser Leu Glu Gly Gln Glu Asn Ser Phe

20 25 30

Thr Ile Asn Ser Val Asp Met Lys Ser Leu Pro Asp Trp Thr Val Gln

35 40 45

Asn Gly Lys Asn Leu Thr Leu Gln Cys Phe Ala Asp Val Ser Thr Thr

50 55 60

Ser His Val Lys Pro Gln His Gln Met Leu Phe Tyr Lys Asp Asp Val

65 70 75 80

Leu Phe Tyr Asn Ile Ser Ser Met Lys Ser Thr Glu Ser Tyr Phe Ile

85 90 95

Pro Glu Val Arg Ile Tyr Asp Ser Gly Thr Tyr Lys Cys Thr Val Ile

100 105 110

Val Asn Asn Lys Glu Lys Thr Thr Ala Glu Tyr Gln Val Leu Val Glu

115 120 125

Gly Val Pro Ser Pro Arg Val Thr Leu Asp Lys Lys Glu Ala Ile Gln

130 135 140

Gly Gly Ile Val Arg Val Asn Cys Ser Val Pro Glu Glu Lys Ala Pro

145 150 155 160

Ile His Phe Thr Ile Glu Lys Leu Glu Leu Asn Glu Lys Met Val Lys

165 170 175

Leu Lys Arg Glu Lys Asn Ser Arg Asp Gln Asn Phe Val Ile Leu Glu
180 185 190
Phe Pro Val Glu Glu Gln Asp Arg Val Leu Ser Phe Arg Cys Gln Ala
195 200 205

Arg Ile Ile Ser Gly Ile His Met Gln Thr Ser Glu Ser Thr Lys Ser
210 215 220
Glu Leu Val Thr Val Thr Glu Ser Phe Ser Thr Pro Lys Phe His Ile
225 230 235 240
Ser Pro Thr Gly Met Ile Met Glu Gly Ala Gln Leu His Ile Lys Cys
245 250 255
Thr Ile Gln Val Thr His Leu Ala Gln Glu Phe Pro Glu Ile Ile Ile
260 265 270

Gln Lys Asp Lys Ala Ile Val Ala His Asn Arg His Gly Asn Lys Ala
275 280 285
Val Tyr Ser Val Met Ala Met Val Glu His Ser Gly Asn Tyr Thr Cys
290 295 300
Lys Val Glu Ser Ser Arg Ile Ser Lys Val Ser Ser Ile Val Val Asn
305 310 315 320
Ile Thr Glu Leu Phe Ser Lys Pro Glu Leu Glu Ser Ser Phe Thr His
325 330 335

Leu Asp Gln Gly Glu Arg Leu Asn Leu Ser Cys Ser Ile Pro Gly Ala
340 345 350
Pro Pro Ala Asn Phe Thr Ile Gln Lys Glu Asp Thr Ile Val Ser Gln
355 360 365
Thr Gln Asp Phe Thr Lys Ile Ala Ser Lys Ser Asp Ser Gly Thr Tyr
370 375 380
Ile Cys Thr Ala Gly Ile Asp Lys Val Val Lys Lys Ser Asn Thr Val
385 390 395 400

Gln Ile Val Val Cys Glu Met Leu Ser Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Asp
405 410 415
Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu Val Arg Cys Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys Val Leu Glu Asn Ser Thr Lys Asn Ser Asn Asp Pro Ala Val Phe

450 455 460

Lys Asp Asn Pro Thr Glu Asp Val Glu Tyr Gln Cys Val Ala Asp Asn

465 470 475 480

Cys His Ser His Ala Lys Met Leu Ser Glu Val Leu Arg Val Lys Val

485 490 495

Ile Ala Pro Val Asp Glu Val Gln Ile Ser Ile Leu Ser Ser Lys Val

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Phe Tyr Gln Met Thr Ser Asn Ala Thr Gln Ala Phe Trp Thr Lys Gln

545 550 555 560

Lys Ala Ser Lys Glu Gln Glu Gly Glu Tyr Tyr Cys Thr Ala Phe Asn

565 570 575

Arg Ala Asn His Ala Ser Ser Val Pro Arg Ser Lys Ile Leu Thr Val

580 585 590

Arg Val Ile Leu Ala Pro Trp Lys Lys Gly Leu Ile Ala Val Val Ile

595 600 605

Ile Gly Val Ile Ile Ala Leu Leu Ile Ile Ala Ala Lys Cys Tyr Phe

610 615 620

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

625 630 635 640

Ala Val Pro Leu Leu Asn Ser Asn Asn Glu Lys Met Ser Asp Pro Asn

645 650 655

Met Glu Ala Asn Ser His Tyr Gly His Asn Asp Asp Val Arg Asn His

660 665 670

Ala Met Lys Pro Ile Asn Asp Asn Lys Glu Pro Leu Asn Ser Asp Val
675 680 685
Gln Tyr Thr Glu Val Gln Val Ser Ser Ala Glu Ser His Lys Asp Leu
690 695 700
Gly Lys Lys Asp Thr Glu Thr Val Tyr Ser Glu Val Arg Lys Ala Val
705 710 715 720

Pro Asp Ala Val Glu Ser Arg Tyr Ser Arg Thr Glu Gly Ser Leu Asp
725 730 735
Gly Thr

<210> 328
<211> 541
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 328
Met Val Ala Asp Pro Pro Arg Asp Ser Lys Gly Leu Ala Ala Ala Glu
1 5 10 15
Pro Thr Ala Asn Gly Gly Leu Ala Leu Ala Ser Ile Glu Asp Gln Gly
20 25 30
Ala Ala Ala Gly Gly Tyr Cys Gly Ser Arg Asp Gln Val Arg Arg Cys

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

100 105 110
Ile Gly Gly Ala Ala Ser Leu Asp Pro Gly Ala Leu Gly Arg Leu Gly
115 120 125
Ala Trp Ala Leu Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Leu Leu Ala Ser Ala

130 135 140

Leu Gly Val Gly Leu Ala Leu Ala Leu Gln Pro Gly Ala Ala Ser Ala

145 150 155 160

Ala Ile Asn Ala Ser Val Gly Ala Ala Gly Ser Ala Glu Asn Ala Pro

165 170 175

Ser Lys Glu Val Leu Asp Ser Phe Leu Asp Leu Ala Arg Asn Ile Phe

180 185 190

Pro Ser Asn Leu Val Ser Ala Ala Phe Arg Ser Tyr Ser Thr Thr Tyr

195 200 205

Glu Glu Arg Asn Ile Thr Gly Thr Arg Val Lys Val Pro Val Gly Gln

210 215 220

Glu Val Glu Gly Met Asn Ile Leu Gly Leu Val Val Phe Ala Ile Val

225 230 235 240

Phe Gly Val Ala Leu Arg Lys Leu Gly Pro Glu Gly Glu Leu Leu Ile

245 250 255

Arg Phe Phe Asn Ser Phe Asn Glu Ala Thr Met Val Leu Val Ser Trp

260 265 270

Ile Met Trp Tyr Ala Pro Val Gly Ile Met Phe Leu Val Ala Gly Lys

275 280 285

Ile Val Glu Met Glu Asp Val Gly Leu Leu Phe Ala Arg Leu Gly Lys

290 295 300

Tyr Ile Leu Cys Cys Leu Leu Gly His Ala Ile His Gly Leu Leu Val

305 310 315 320

Leu Pro Leu Ile Tyr Phe Leu Phe Thr Arg Lys Asn Pro Tyr Arg Phe

325 330 335

Leu Trp Gly Ile Val Thr Pro Leu Ala Thr Ala Phe Gly Thr Ser Ser

340 345 350

Ser Ser Ala Thr Leu Pro Leu Met Met Lys Cys Val Glu Glu Asn Asn

355 360 365

Gly Val Ala Lys His Ile Ser Arg Phe Ile Leu Pro Ile Gly Ala Thr

370 375 380

Val Asn Met Asp Gly Ala Ala Leu Phe Gln Cys Val Ala Ala Val Phe
385 390 395 400
Ile Ala Gln Leu Ser Gln Gln Ser Leu Asp Phe Val Lys Ile Ile Thr
405 410 415
Ile Leu Val Thr Ala Thr Ala Ser Ser Val Gly Ala Ala Gly Ile Pro

420 425 430
Ala Gly Gly Val Leu Thr Leu Ala Ile Ile Leu Glu Ala Val Asn Leu
435 440 445
Pro Val Asp His Ile Ser Leu Ile Leu Ala Val Asp Trp Leu Val Asp
450 455 460
Arg Ser Cys Thr Val Leu Asn Val Glu Gly Asp Ala Leu Gly Ala Gly
465 470 475 480
Leu Leu Gln Asn Tyr Val Asp Arg Thr Glu Ser Arg Ser Thr Glu Pro

485 490 495
Glu Leu Ile Gln Val Lys Ser Glu Leu Pro Leu Asp Pro Leu Pro Val
500 505 510
Pro Thr Glu Glu Gly Asn Pro Leu Leu Lys His Tyr Arg Gly Pro Ala
515 520 525
Gly Asp Ala Thr Val Ala Ser Glu Lys Glu Ser Val Met
530 535 540

<210> 329
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 329
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Asn Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175
Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Ser Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
210 215 220
Arg Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 330
<211> 477
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 330

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Asn Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

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

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Ser Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
210 215 220

Arg Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Asp Lys Thr His Thr
245 250 255
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
260 265 270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
275 280 285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305 310 315 320
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
325 330 335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
340 345 350
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro
370 375 380
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385 390 395 400
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp
420 425 430

Gly Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475
<210> 331
<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

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

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

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Glu Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Trp Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly
450

<210> 332

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 333

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Cys Leu Glu Trp Met

165 170 175

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

180 185 190

Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
195 200 205
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Gly Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ser

<210> 334
<211> 471
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 334
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140
Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
145 150 155 160
Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Cys Leu Glu Trp Met
165 170 175
Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
180 185 190

Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu
195 200 205
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220
Gly Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
225 230 235 240
Val Ser Ser Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365
Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr

370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 335
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 335
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 Ser Arg Leu Ile Tyr Met

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

85 90 95

Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Val Met

145 150 155 160
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175
Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly
180 185 190
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

210 215 220
Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 336
<211> 476
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 336
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 Ser Arg Leu Ile Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Val Met
145 150 155 160
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr
165 170 175
Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly
180 185 190
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220
Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

325 330 335

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

340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Arg Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys

370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Val Ser Asp Gly

420 425 430

Ser Phe Thr Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

465 470 475

<210> 337

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 337

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 338

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

1 5 10 15

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

Gly Ser Asp Arg Phe His Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 341

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 342

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

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

1 5 10 15

Val

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 344

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

Asp Thr Gly Glu Tyr Tyr Asp Thr Asp Asp His Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 345

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 346

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

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

1 5 10

<210> 347

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 347

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 348

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 348

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

1 5 10

<210> 349

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 349

Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 350

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<

400> 350

Glu Gly Ala Gly Phe Ala Tyr Gly Met Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 351

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 352

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 353

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

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

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

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 354

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

Ala Arg Gly Ala Pro Ile Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 355

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 356

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 357

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

Ala Arg Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 358

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

Gly Ala Pro Leu Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 359

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

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

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

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 360

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 360

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

1 5 10 15

<210> 361

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

Gly Ala Pro Phe Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 362

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 362

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 363

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 363

Ala Arg Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 364

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 364

Gly Ala Pro Val Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 365

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (102)..(102)

<223> Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 365

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 366

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 366

Ala Arg Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 367

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Met, Leu, Ile, Val, Gln or Phe

<400> 367

Gly Ala Pro Xaa Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 368

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 368

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 369

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 369

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys 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 Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 370

<211> 106

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 370

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 Ser Arg Leu Ile Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 371

<211> 7

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 371

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 372

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 372

Asn Pro Tyr Asn Asp Asp

1 5

<210> 373

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 373

Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 374

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 374

Arg Ala Ser Ser Arg Leu Ile Tyr Met His

1 5 10

<210> 375

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 375

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 376

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 376

Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 377

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 377

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gly Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 378

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 378

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 379

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 379

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210

> 380

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 380

His Ser Ser Gly Ser

1 5

<210> 381

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 381

Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr

1 5

<210> 382

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 382

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn Val Ala

1 5 10

<210> 383

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 383

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 384

Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 385
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 385
Ala Arg Gly Ala Pro Gln Gly Ala Ala Ala Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 386
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 386
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Ser Ala Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr 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
Gly Arg Gly Arg Glu Asn Ile Tyr Tyr Gly Ser Arg Leu Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120

<210> 387

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 387

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Asn Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 388

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 388

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys 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 Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 389
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 389
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 Ser Arg Leu Ile Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 390
<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 390

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Cys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gly Tyr Asp Asp Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 391

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 391

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Phe Asn

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Trp Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105