



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0038530
(43) 공개일자 2020년04월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2851 (2013.01)
C07K 16/283 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7007908
(22) 출원일자(국제) 2018년08월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/047714
(87) 국제공개번호 WO 2019/040727
국제공개일자 2019년02월28일
(30) 우선권주장
62/549,201 2017년08월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)

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

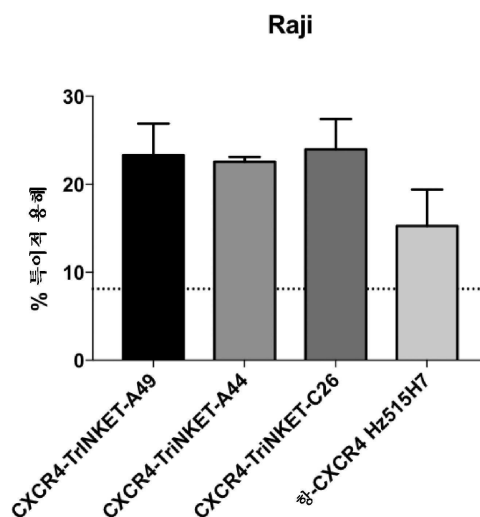
전체 청구항 수 : 총 97 항

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

(57) 요약

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

대표도 - 도37



(52) CPC특허분류

C07K 16/2866 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/526 (2013.01)
C07K 2317/64 (2013.01)
C07K 2317/70 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)

(72) 발명자

해니, 윌리엄

미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 링컨 로드 61

룬드, 브래들리, 엠.

미국 03766 뉴햄프셔주 레버논 루센트 드라이브 7

프린츠, 비앙카

미국 03766 뉴햄프셔주 레버논 루센트 드라이브 7

바그트만, 니콜라이

미국 01742 매사추세츠주 콩코드 모뉴먼트 스트리트 1776

두, 진안

미국 02452 매사추세츠주 월섬 유닛 4-5 렉싱턴 스트리트 1105

(30) 우선권주장

62/558,514	2017년09월14일	미국(US)
62/558,509	2017년09월14일	미국(US)
62/558,510	2017년09월14일	미국(US)
62/558,511	2017년09월14일	미국(US)
62/566,828	2017년10월02일	미국(US)
62/581,357	2017년11월03일	미국(US)
62/608,384	2017년12월20일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) CXCR4, CD25, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CD81, CD23, CD40, CD70, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CD38, T-세포 수용체 베타-1쇄 C 영역 (TRBC1), T-세포 수용체 베타-2쇄 C 영역 (TRBC2); LILRB2, LILRB1, LILRB3, LILRB4, LILRB5, LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5 및 LILRA6으로부터 선택된 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 패밀리를 구성원; 및 CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E 및 TNFRSF18로 이루어진 군으로부터 선택된 조절성 T 세포로부터 발현된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된 항원에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위.

청구항 2

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) CXCR4에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위.

청구항 3

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) CD25에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위.

청구항 4

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47 및 CD81로부터 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.

청구항 5

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) CD23, CD40, CD70, CD79a, CD79b, CD80 및 CRLF2로부터 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.

청구항 6

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) SLAMF7, CD138 및 CD38로부터 선택된 다발성 골수종 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.

청구항 7

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) T-세포 수용체 베타-1쇄 C 영역 (TRBC1) 및 T-세포 수용체 베타-2쇄 C 영역 (TRBC2)으로부터 선택된 T-세포 연관 종양 항원에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위.

청구항 8

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) LILRB2, LILRB1, LILRB3, LILRB4, LILRB5, LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5 및 LILRA6으로부터 선택된 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 패밀리에 속하는 구성원에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위.

청구항 9

하기를 포함하는 단백질:

- (a) NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위;
- (b) CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E 및 TNFRSF18로 이루어진 군으로부터 선택된 조절성 T 세포로부터 발현된 단백질에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및
- (c) CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인 또는 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 인간, 비-인간 영장류 및 설치류에서 NKG2D에 결합하는 것인 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 12

제11항에 있어서, 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 것인 단백질.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 14

제13항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 것인 단백질.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 제1 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 것인 단백질.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:85, 및 SEQ ID NO:93으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:41과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:42와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:49와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:50과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:57과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:58과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:59와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:60과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:61과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:62와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:69와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:70과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 23

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:77과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:78과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:85와 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:86과 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 25

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:93과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:94와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 26

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:101과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:102와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 27

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 SEQ ID NO:103과 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:104와 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 28

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 항원-결합 부위가 단일-도메인 항체인 단백질.

청구항 29

제28항에 있어서, 단일-도메인 항체가 V_{H} 단편 또는 V_{NAR} 단편인 단백질.

청구항 30

제1항 내지 제10항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 31

제30항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인이 동일한 폴리펩티드 상에 존재하는 것인 단백질.

청구항 32

제1항, 제2항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CXCR4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:109와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:110과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 33

제32항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질:

SEQ ID NO:111의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;

SEQ ID NO:112의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및

SEQ ID NO:113의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열.

청구항 34

제33항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질:

SEQ ID NO:114의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;

SEQ ID NO:115의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및

SEQ ID NO:116의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열.

청구항 35

제1항, 제2항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CXCR4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:117과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:118과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 36

제35항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질:

SEQ ID NO:119의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;
 SEQ ID NO:120의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및
 SEQ ID NO:121의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열.

청구항 37

제36항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질:

SEQ ID NO:122의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;
 SEQ ID NO:123의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및
 SEQ ID NO:124의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열.

청구항 38

제1항, 제2항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CXCR4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:522와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:526과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 39

제38항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질:

SEQ ID NO:523의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR1 서열;
 SEQ ID NO:524의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR2 서열; 및
 SEQ ID NO:525의 아미노산 서열과 동일한 중쇄 CDR3 서열.

청구항 40

제39항에 있어서, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 하기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질:

SEQ ID NO:527의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR1 서열;
 SEQ ID NO:528의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR2 서열; 및
 SEQ ID NO:529의 아미노산 서열과 동일한 경쇄 CDR3 서열.

청구항 41

제1항, 제3항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD25에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:134와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:135와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 42

제1항, 제3항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD25에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:142와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:143과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 43

제1항, 제3항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD25에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:150과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:151과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 44

제1항, 제4항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 VLA4/VCAM-1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:166과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:167과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 45

제1항, 제4항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD44에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:174와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:175와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 46

제1항, 제4항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD47에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:182와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:183과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 47

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD23에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:197과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:198과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 48

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD40에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:205와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:206과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 49

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD40에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:213과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:214와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 50

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD40에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:221과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:222와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 51

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD40에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:229와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:230과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 52

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD70에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:237과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:238과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 53

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD79b에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:245와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-

결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:246과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 54

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD80에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:253과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:254와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 55

제1항, 제5항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CRLF2에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:261과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:262와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 56

제1항, 제6항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SLAMF7에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:272와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:273과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 57

제1항, 제6항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 SLAMF7에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:280과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:281과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 58

제1항, 제6항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD138에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:288과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:289와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 59

제1항, 제6항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD38에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:296과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:297과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 60

제1항, 제6항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD38에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:304와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:305와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 61

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CD7에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:325 또는 SEQ ID NO:329와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 62

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CTLA4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:333과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:334와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 63

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CTLA4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:341과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-

결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:342와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 64

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 CX3CR1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:349 또는 SEQ ID NO:353과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 65

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 ENTPD1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:358과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:359와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 66

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 ENTPD1에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:366과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:367과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 67

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 HAVCR2에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:374와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:375와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 68

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 HAVCR2에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:382와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:383과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 69

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 PDCDILG2에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:390과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:391과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 70

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 PDCDILG2에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:398과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:399와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 71

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TIGIT에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:406과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:407과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 72

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TIGIT에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:414와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:415와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 73

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:422와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-

-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:423과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 74

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF4에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:430과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:431과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 75

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF8에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:438과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:439와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 76

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF8에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:446과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:447과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 77

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF9에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:454와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:455와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 78

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF9에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:462와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:463과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 79

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 NST5에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:470과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:471과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 80

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 NST5에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:478과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:479와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 81

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF18에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:486과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:487과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 82

제1항, 제9항 및 제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 TNFRSF18에 결합하고, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:494와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인이 SEQ ID NO:495와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 83

제1항 내지 제12항 및 제16항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 단일-도메인 항체인

단백질.

청구항 84

제83항에 있어서, 제2 항원-결합 부위가 $V_{\text{H}}\text{H}$ 단편 또는 V_{NAR} 단편인 단백질.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 Fc 도메인이 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 86

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 힌지 및 CH2 도메인을 포함하는 것인 단백질.

청구항 87

제85항 또는 제86항에 있어서, Fc 도메인이 인간 IgG1 항체의 아미노산 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단백질.

청구항 88

제87항에 있어서, Fc 도메인이 인간 IgG1의 Fc 도메인과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 상이한 것인 단백질.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 따른 단백질 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제형.

청구항 90

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 발현하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 세포.

청구항 91

종양 및 천연 킬러 세포를 제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 따른 단백질에 노출시키는 것을 포함하는, 종양 세포 사멸을 직접적으로 및/또는 간접적으로 증진시키는 방법.

청구항 92

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제89항에 따른 제형을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 제2 결합 부위가 CXCR4에 결합할 때, 암이 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 홍선종, 선양 낭성 암종, 위장암, 신암, 유방암, 교모세포종, 폐암, 난소암, 뇌암, 전립선암, 췌장암, 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 94

제92항에 있어서, 제2 결합 부위가 CD25에 결합할 때, 암이 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 교모세포종, 방광암, 결장암, 배세포 종양, 폐암, 골육종, 흑색종, 난소암, 다발성 골수종, 두경부암, 신세포암, 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 95

제92항에 있어서, 제2 결합 부위가 VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47 또는 CD81에 결합할 때, 암이 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 유방암, 교모세포종, 두경부암, 난소암, 전립선암, 흑색종, 폐암, 췌장암, 간암, 위암, 갑상선암, 및 뇌암으로 이루어진 군

로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 96

제92항에 있어서, 제2 결합 부위가 CD23, CD40, CD70, CD79a, CD79b, CD80 또는 CRLF2에 결합할 때, 암이 B 세포 악성종양, 비-호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, T 세포 림프종, 신암, 교모세포종, 두경부암, 비인두 암종, 방광암, 자궁경부암, 신장암, 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 97

제92항에 있어서, 제2 결합 부위가 LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5 또는 LILRA6에 결합할 때, 암이 AML, B 세포 백혈병, B 세포 림프종, 다발성 골수종, T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 폐암, 위암, 유방암, 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원의 상호 참고
- [0002] 본 출원은 2017년 8월 23일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/549,201 (그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); 2017년 9월 14일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/558,509 (그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); 2017년 9월 14일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/558,510; 2017년 9월 14일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/558,511 (그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); 2017년 9월 14일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/558,514 (그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); 2017년 10월 2일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/566,828 (그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); 2017년 11월 3일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/581,357 (그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨); 및 2017년 12월 20일에 출원한 미국 특허 가출원 번호 62/608,384 (그의 개시내용은 모든 목적을 위해 그의 전문이 본원에 참고로 포함됨)를 우선권으로 주장한다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 2018년 8월 22일에 생성된 상기 ASCII 사본은 DFY-034WO_SL.txt로 명명되고, 448,772 바이트의 크기를 갖는다.
- [0005] 발명의 분야
- [0006] 본 발명은 NKG2D, CD16, 및 종양-연관 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 암의 치료를 위해 문헌에서 보고된 실질적인 연구 노력 및 과학적 진보에도 불구하고 상기 질환은 계속해서 상당한 건강 문제이다. 가장 흔히 진단되는 일부 암에는 전립선암, 유방암, 폐암, 및 결장직장암이 포함된다. 전립선암은 남성에서 가장 흔한 형태의 암이다. 유방암은 여성에서 주요 사망 원인으로 남아있다. 혈액암 및 골수암 또한 다발성 골수종, 백혈병 및 림프종을 비롯하여 흔히 진단되는 암 유형이다. 이들 암에 대한 현재의 치료 옵션은 모든 환자에 대해 효과적이지 않고/거나 실질적인 부작용을 가질 수 있다. 다른 유형의 암 또한 기존 치료 옵션을 이용하여 치료하기가 여전히 힘들다.
- [0008] 암 면역요법은 고도로 특이적이고 환자 자신의 면역계를 이용하여 암 세포의 파괴를 용이하게 할 수 있기 때문에 바람직하다. 융합 단백질, 예컨대 이중-특이적 T-세포 결속체는 종양 세포 및 T-세포에 결합하여 종양 세포의 파괴를 용이하게 하는, 문헌에 기재된 암 면역요법이다. 특정 종양-연관 항원 및 특정 면역 세포에 결합하는 항체는 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, WO 2016/134371 및 WO 2015/095412를 참고한다.
- [0009] 천연 킬러 (NK) 세포는 선천성 면역계의 성분이고, 순환 림프구의 대략 15%를 구성한다. NK 세포는 사실상 모

든 조직에 침투하며, 원래 사전 민감화에 대한 필요없이 효과적으로 종양 세포를 사멸시키는 능력을 특징으로 하였다. 활성화된 NK 세포는 세포독성 T 세포와 유사한 수단에 의해 - 즉, 퍼포린 및 그랜자임을 함유하는 세포용해성 과립을 통해서, 뿐만 아니라 사멸 수용체 경로를 통해서 표적 세포를 사멸시킨다. 활성화된 NK 세포는 또한 표적 조직으로 다른 백혈구의 동원을 촉진시키는 염증성 시토카인, 예컨대 IFN-감마 및 케모카인을 분비한다.

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

[0011] 케모카인은 세포 귀소 및 이동과 주로 관련된 수많은 생리학적 및 병리학적 과정을 매개한다. 인간 케모카인 시스템은 현재 40종의 케모카인 및 18종의 케모카인 수용체 넘게 포함한다. CXCR4는 가장 많이 연구된 케모카인 수용체 중 하나이다. 이는 케모카인 CXCL12에 선택적으로 결합하고, 주화성, 증진된 세포내 칼슘, 세포 부착, 생존, 증식, 및 다중 분기 경로를 통한 유전자 전사를 매개하는 352개 아미노산 로돕신-유사 G-단백질 커플링된 수용체이다. CXCR4는 신장, 폐, 뇌, 전립선, 유방, 췌장, 난소 및 흑색종을 비롯하여 23가지가 넘는 상이한 유형의 인간 암에서 과다발현되고, 그의 비정상적인 발현은 다중 신호 경로를 통해 종양 증식, 이동 및 침윤을 강력하게 촉진시킨다. CXCR4는 또한 급성 골수성 백혈병 및 다발성 골수종에서와 같은 악성 세포가 골수의 니셰(niche)로 귀소하는데 중요하며, 이는 화학요법에 대한 내성을 촉진시키는 것으로 기재되었다.

[0012] 조절성 T 세포 (T_{reg})는 자가면역에 대해 보호하지만, 암에서는 T_{reg} 가 심지어 가장 초기의 신생물 병변에 침투하여 항-종양 이펙터 T 세포를 약화시킨다. T_{reg} 발달 및 항상성은 결정적으로 인터류킨-2 (IL-2)에 의존하고, 대부분의 T_{reg} 는 IL-2 수용체의 세포 표면 α 쇠인 CD25를 높은 수준으로 발현한다. CD25 모노클로날 항체는 생체내 CD25⁺ T_{reg} 를 고갈시키고 종양 면역력 및 면역요법을 증진시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, CD25 차단은 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 교모세포종, 방광암, 결장암, 배세포 종양, 폐암, 골육종, 흑색종, 난소암, 다발성 골수종, 두경부암, 신세포암, 및 유방암을 비롯한 암을 가진 환자에서 면역 저해의 주요한 요소를 피하기 위한 접근법을 나타낸다.

[0013] T_{reg} 상에서 고도로 발현되는 항원은, 종양 거주 T_{reg} 의 고갈을 위해 특이적인 항원을 표적화하여 암을 가진 환자에서 면역 저해를 완하시키는 항암 요법에서 이용될 수 있다. 이들 항원에는 CCR8 (CC 케모카인 패밀리의 시토카인에 특이적으로 결합하고 그에 반응함); CD7 (leu-9 또는 GP40으로도 공지됨, 세포 표면 당단백질임); CTLA4 (CD152로도 공지됨, 단백질 수용체이며 면역 체크포인트로서 기능함); CX3CR1 (프랙탈카인 수용체 또는 G-단백질 커플링된 수용체 13 (GPR13)으로도 공지됨, 케모카인 CX3CL1에 대한 수용체임); ENTPD1 (CD39 또는 NTPDase1로도 공지됨, 트리포스포- 및 디포스포뉴클레오시드의 γ - 및 β -포스페이트 잔기의 모노포스포뉴클레오시드 유도체로의 가수분해를 촉매하는 엑토뉴클레오티다제임); HAVCR2 (TIM-3으로도 공지됨); IL1R2 (CD121b로도 공지됨, 인터류킨-1 α (IL1A), 인터류킨-1 β (IL1B), 및 인터류킨 1 수용체 길항제 (IL1Ra)에 대한 수용체이며, 이들이 그들의 일반 수용체에 결합하는 것을 방지하여 그들의 신호전달의 변환을 억제함); PDCD1LG2 (B7DC, CD273 또는 PD-L2로도 공지됨, PD-1의 리간드이며, T 세포 활성화를 부정적으로 조절함); TIGIT (T_{reg} 상의 면역 수용체이며, 면역 체크포인트로서 기능함); TNFRSF4 (CD134 또는 OX40으로도 공지됨); TNFRSF8 (CD30으로도 공지됨); TNFRSF9 (CD137로도 공지됨); GEM (GTP-결합 단백질의 RAD/GEM 패밀리의 구성원임); NTSE (CD73으로도 공지됨, AMP를 아데노신으로 전환시킴); 및 TNFRSF18 (GITR 또는 CD357로도 공지됨)이 포함된다.

[0014] VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47 및 CD81은 다양한 종양과 연관되어 있다. 매우 후기 항원-4 (very late antigen-4, VLA-4)는 세포의 매트릭스 단백질 피브로넥틴에 대한 수용체, 및 세포 카운터-수용체 VCAM-1로서 작용하는 주요 부착 분자이다. 이는 조혈 기원의 수많은 세포에 의해 발현되고, 예를 들어 염증 부위에서 혈관벽의 백혈구 테더링, 롤링, 결합 및 최종적으로 수송을 매개함으로써 세포 면역 반응에서 주요 기능을 갖는다. 또한, VLA-4는 백혈병 세포 및 상이한 고형 종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병, 유방암, 교모세포종에서 발현된다.

[0015] CD44는 세포-세포 상호작용, 세포 부착 및 이동에서 다양한 기능을 갖는 막경유 당단백질이다. 이는 또한 급성

골수성 백혈병, 유방암, 두경부암, 난소암, 전립선암, 및 흑색종을 비롯한 몇몇 암에서 풍부하게 발현된다.

- [0016] 아미노펩티다제 N으로도 공지된 CD13은 *N*-말단 천연 아미노산을 갖는 단백질 및 펩티드를 우세하게 분해시키는 Zn²⁺ 의존성 막-결합된 엑토펙티다제이다. CD13은 급성 골수성 백혈병, 폐암, 췌장암, 간암, 및 위암에서 악성 발달, 예컨대 종양 세포 침윤, 분화, 증식 및 아포토시스, 이동 및 혈관신생과 연관되어 있었다.
- [0017] CD15 (3-푸코실-N-아세틸-락토사민)는 당단백질, 당지질 및 프로테오글리칸 상에서 발현될 수 있는 탄수화물 부착 분자이다. 이는 급성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 폐암 및 갑상선암을 가진 환자에서 발현된다.
- [0018] CD47 (인테그린-연관 단백질로도 공지됨)은 자가-인식에서 결정적인 역할을 하는 이뮤노글로불린 슈퍼패밀리의 보편적으로 발현되는 당단백질이다. 다양한 고형 및 혈액 암은 면역학적 근절을 피하기 위해 CD47 발현을 이용하고, 그의 과다발현은 불량한 예후와 임상적으로 상관관계가 있다. CD47의 과다발현이 거의 모든 유형의 종양에서 발생하는 것으로 입증되었고, 이들 중 일부에는 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 난소암, 폐암, 방광암, 및 유방암이 포함된다.
- [0019] CD81은 인테그린과의 복합체로 공지된 세포 표면 당단백질이다. 이는 테트라스판인 패밀리의 구성원이고, 이들의 대부분은 4개의 소수성 도메인의 존재를 특징으로 하는 세포-표면 단백질이며, 세포 발달, 활성화, 성장 및 이동의 조절에서 소정의 역할을 하는 신호 변환 사건을 매개한다. CD81은 다양한 중요한 세포 과정, 예컨대 막 조직화, 단백질 교류, 세포 융합 및 세포-세포 상호작용에 참여한다. CD81은 또한 종양 성장 및 전이에 기여하고, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 림프종, 유방, 폐, 전립선, 흑색종, 및 뇌암을 비롯한 대부분의 유형의 암에서 발현되는 것으로 밝혀졌다.
- [0020] CD23은 칼슘-의존성 렉틴 슈퍼패밀리에 속하는 유형 II 내재성 막 단백질이다. 이는 성숙 B 세포, 활성화된 대식세포, 호산구, 여포성 수지상 세포, 및 혈소판에서 발견된다. CD23은 또한 만성 림프구성 백혈병 및 비-호지킨 림프종을 비롯한 대부분의 B 세포 악성종양에서 과다발현된다.
- [0021] CD40은 종양 괴사 인자 수용체 (TNFR)의 패밀리의 분자이며, B-세포 발달에 걸쳐 발현되고, 세포 생존 및 분화에 연루되어 있다. 정상 건강의 세포 상에서의 CD40의 광범위한 발현은 다양한 종양 상에서 그의 대규모 발현으로 해석된다. CD40이 흑색종, 전립선, 폐암, 및 비인두, 방광, 자궁경부, 난소 및 신장의 암종에서 광범위하게 발현되는 것으로 밝혀졌다. 대부분의 B 세포 악성종양 및 다른 혈액 악성종양, 예컨대 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 및 여포성 림프종에서도 CD40 발현이 보고되었다.
- [0022] CD70은 활성화된 림프구 상에서 주로 발현되는 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리의 구성원이다. CD70은 CD27과 상호 작용하여 B 및 T 세포 기능을 조절한다. 정상 비-림프성 조직 중에서, CD70은 흉선 수질의 간질 세포 및 성숙 수지상 세포 상에서만 발현된다. CD70은 비-호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병, T 세포 림프종, 신암, 교모세포종, 및 두경부암을 비롯한 B 세포 악성종양의 하위 집합에서도 구성적으로 발현된다.
- [0023] 관련된 CD79b 단백질과 함께 CD79a 단백질은 B-세포에서 막-결합된 이뮤노글로불린과 회합된 이량체를 형성하여, B-세포 항원 수용체 (BCR)를 형성한다. CD79a/b 이종이량체는 B 세포 발달 및 기능에서 다중의 다양한 역할을 한다. 이는 그의 막경유 영역을 통해 이뮤노글로불린 중쇄와 비-공유적으로 회합하며, 따라서 이뮤노글로불린 경쇄와 함께 BCR을 형성한다. CD79a/b 이종이량체와 이뮤노글로불린 중쇄의 회합은 BCR의 표면 발현 및 BCR 유도된 칼슘 플럭스 및 단백질 티로신 인산화를 필요로 한다. CD79a/b 단백질은 그들의 세포 주기 내내 B-세포의 표면 상에 존재하고, 다른 모든 건강한 세포 상에는 부재한다. 상기 단백질은 B-세포가 활성화 혈장 세포로 변환할 때 존재하고, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 및 여포성 림프종을 비롯한 사실상 모든 B-세포 악성종양에도 존재한다.
- [0024] CD80은 면역 활성화 및 저해 둘 다를 매개하는 면역 공동조절성 단백질의 B7 패밀리의 구성원이다. 특히 CD80은 B7-H1과의 상호작용을 통해 면역 저해를 뒷받침하는데 중요한 역할을 하는 것으로 최근에 밝혀졌다. CD80이 본질적으로 모든 경우의 여포성 림프종, 대부분의 경우의 미만성 거대 B-세포 림프종, 변연부 림프종, 맨틀 세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 및 만성 림프구성 백혈병에서 악성 B 세포 상에서 발현되는 것으로 밝혀졌다.
- [0025] CRLF2는 흉선 간질 림포포이에틴 (TSLP) 수용체 (TSLPR)로도 공지된 유형 I 시토키인 수용체이다. 이는 TSLP 및 IL7R과 기능적 복합체를 형성하고, STAT3, STAT5 및 JAK2 경로의 활성화를 통한 세포 증식을 자극할 수 있으며, 조혈계의 발달에 연루되어 있다. CRLF2가 급성 림프모구성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈

병을 비롯한 B 세포 악성종양에서 과다발현되는 것으로 밝혀졌다.

[0026] 다발성 골수종은 항체 생성을 담당하는 백혈구 유형인 혈장 세포의 암이다. 표면 항원 SLAMF7, CD138 및 CD38은 보편적으로 다발성 골수종에서 과다발현된다. SLAMF7 (CD319로도 명명됨)은 신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM) 패밀리의 수용체의 구성원이며, 면역 세포 조절에서 중요한 역할을 한다. CD138은 말단 분화된 혈장 세포에 대해 특이적인 헤이퍼ن 숄페이트 프로테오글리칸이다. 이는 다발성 골수종에서 고도로 발현되고, 종양 세포 생존, 성장, 부착 및 골 세포 분화를 제어한다. CD38은 NAD^+ 에서 ADP-리보스로의 시클릭 ADP-리보스 (cADPR)의 합성 및 가수분해를 촉매하는 다관능성 엑토포소이다. SLAMF7, CD138 또는 CD38을 표적화하는 모노클로날 항체는 다발성 골수종에 대한 요법으로서 사용되었다.

[0027] T-세포 림프종 및 백혈병은 불량한 예후를 갖는 공격적인 치료-내성의 암이다. T-세포 수용체 또는 TCR은 T 세포 또는 T 림프구의 표면 상에서 발견되는 분자이며, 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자에 결합된 펩티드로서 항원의 단편을 인식하는 것을 담당한다. TCR은 2가지 상이한 단백질 쇄로 구성된다. 인간에서, T 세포의 95%에서는 TCR이 알파 (α) 쇄 및 베타 (β) 쇄로 구성되는 반면에, T 세포의 5%에서는 TCR이 감마 및 델타 (γ/δ) 쇄로 구성된다. TCR의 β -불변 영역은 2가지의 기능적으로 동일한 유전자: TRBC1 (T 세포 수용체 베타 불변 1) 및 TRBC2 (T 세포 수용체 베타 불변 2)를 포함한다. 각각의 T-세포는 이들 중 하나만을 발현한다. 따라서, 정상 T-세포는 TRBC1 또는 2를 발현하는 개별 세포의 혼합물일 것이다. 클론성 T-세포 암은 TRBC1 또는 TRBC2를 온전히 발현하고, 이는 T 세포 암을 치료하기 위해 이용될 수 있다.

[0028] 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 (LILR)는 림프성 및 골수단핵구성 세포 상에서 주로 발현되는 적어도 13가지 수용체의 패밀리아이다. 이들은 2가지 서브패밀리 LILRB 및 LILRA로 나뉘어지고, 각각 면역계의 억제 및 자극에 수반된다. LILRB는 5가지 구성원 LILRB1-LILRB5를 갖고, 이들은 주로 조혈 계통 세포에서 발현되고, 다양한 유형의 면역 세포의 활성화를 저해한다. 백혈구 외에도, LILRB 및 관련 수용체는 종양 세포에 의해 발현되며, 직접적인 종양-지속 활성을 갖는 것으로 제안되었다. 예를 들어, LILRB1은 인간 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포 (특히 단핵구성 AML 세포), 신생물 B 세포 (예컨대 B 세포 백혈병, B 세포 림프종, 및 다발성 골수종 세포), T 세포 백혈병 및 림프종 세포, 및 위암 세포 상에서 발현된다. LILR-2, ILT-4, MIR-10 및 CD85d로도 공지된 LILRB2는 AML 세포, 예를 들어 단핵구성 아형, 만성 림프모구성 백혈병 (CLL) 세포, 원발성 관성 및 소엽성 유방암 세포, 및 인간 비소세포 폐암 세포 상에서 발현된다. LILRB3은 골수성 백혈병, B 림프성 백혈병, 및 골수종 세포 상에서 발현된다. LILRB4는 AML 세포, 예를 들어 M4 및 M5 아형, 및 약 50%의 B 세포 만성 림프구성 백혈병 (B-CLL) 세포 상에서 발현된다. LILRB는 또한 폐암, 위암, 유방암, 및 췌장암 세포 상에서 특이적으로 발현되거나 또는 상향-조절된다.

발명의 내용

[0029] 본 발명은 (표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된) 종양-연관 항원, 및 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 이러한 단백질은 1종 초과 NK 활성화 수용체에 결합할 수 있고, 천연 리간드와 NKG2D의 결합을 차단할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 단백질은 인간에서 NK 세포를 효능화시킬 수 있고, 다른 중, 예컨대 설치류 및 시노물구스 원숭이에서 NK 세포를 효능화시킬 수 있다. 본 발명의 다양한 측면 및 실시양태는 하기에 더욱 상세하게 기재된다.

[0030] 따라서, 본 발명의 한 측면은 NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위; CXCR4에 결합하는 제2 항원-결합 부위; 및 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인, 그의 부분, 또는 CD16에 결합하는 제3 항원-결합 부위를 포함하는 단백질을 제공한다. 항원-결합 부위는 각각 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인 (예를 들어, 항체에서와 같이 배열되거나, 또는 함께 융합되어 scFv를 형성함)을 포함할 수 있거나, 또는 항원-결합 부위 중 하나 이상은 단일 도메인 항체, 예컨대 V_HH 항체, 예컨대 낙타과 항체 또는 V_{NAR} 항체, 예컨대 연골 어류에서 발견되는 것들일 수 있다.

[0031] 본 발명은 NKG2D 수용체, CD16, 및 CXCR4, CD25, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CD81, CD23, CD40, CD70, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD38, CD138, T-세포 수용체 베타-1 쇄 C 영역 (TRBC1), T-세포 수용체 베타-2 쇄 C 영역 (TRBC2); LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5 및 LILRA6으로부터 선택된 백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 패밀리의 구성원; CC 케모카인 수용체 8 (CCR8), 분화 클러스터 7 (CD7), 세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA4), CX3C 케모카인 수용체 1 (CX3CR1), 엑토티클레오시드 트리포스페이트 디포스포히드롤라제-1 (ENTPD1), A형 간염 바이러스 세포 수용체 2 (HAVCR2), 인터류킨 1 수용체 유형 II (IL-1R2), 프로그래밍된 세포 사멸 1 리간드 2 (PDCD1LG2), Ig 및 ITIM

도메인을 갖는 T 세포 면역수용체 (TIGIT), 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 4 (TNFRSF4), 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 8 (TNFRSF8), 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 9 (TNFRSF9), GTP-결합 단백질 GEM, 엑토-5'-뉴클레오티다제 (NT5E), 및 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 18 (TNFRSF18)로부터 선택된 조절성 T 세포 발현 단백질로부터 선택된 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다.

[0032] 일부 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:1과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖고/거나 SEQ ID NO:1의 CDR1 (SEQ ID NO:105), CDR2 (SEQ ID NO:106) 및 CDR3 (SEQ ID NO:107) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함함으로써, SEQ ID NO:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. SEQ ID NO:1과 관련된 중쇄 가변 도메인은 다양한 경쇄 가변 도메인과 커플링되어 NKG2D 결합 부위를 형성할 수 있다. 예를 들어, SEQ ID NO:1과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 및 40과 관련된 서열 중 어느 하나로부터 선택된 경쇄 가변 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:1과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인, 및 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 및 40으로부터 선택된 서열 중 어느 하나와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0033] 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:41과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:42와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:41과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:41의 CDR1 (SEQ ID NO:43), CDR2 (SEQ ID NO:44) 및 CDR3 (SEQ ID NO:45) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:42와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:42의 CDR1 (SEQ ID NO:46), CDR2 (SEQ ID NO:47) 및 CDR3 (SEQ ID NO:48) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0034] 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:49와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:50과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:49와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:49의 CDR1 (SEQ ID NO:51), CDR2 (SEQ ID NO:52) 및 CDR3 (SEQ ID NO:53) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:50과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:50의 CDR1 (SEQ ID NO:54), CDR2 (SEQ ID NO:55) 및 CDR3 (SEQ ID NO:56) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0035] 대안적으로, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:57과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 및 SEQ ID NO:58과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 각각 가짐으로써 SEQ ID NO:57과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:58과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:59와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:60과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있고, 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:59와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:59의 CDR1 (SEQ ID NO:517), CDR2 (SEQ ID NO:518) 및 CDR3 (SEQ ID NO:519) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:60과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:60의 CDR1 (SEQ ID NO:520), CDR2 (SEQ ID NO:521) 및 CDR3 (SEQ ID NO:355) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0037] 일부 실시양태에서, NKG2D에 결합하는 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:61과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:62와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:61과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:61의 CDR1 (SEQ ID NO:63), CDR2 (SEQ ID NO:64) 및 CDR3 (SEQ ID NO:65) 서열과

동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:62와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:62의 CDR1 (SEQ ID NO:66), CDR2 (SEQ ID NO:67) 및 CDR3 (SEQ ID NO:68) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0038] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:69와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:70과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:69와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:69의 CDR1 (SEQ ID NO:71), CDR2 (SEQ ID NO:72) 및 CDR3 (SEQ ID NO:73) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:70과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:70의 CDR1 (SEQ ID NO:74), CDR2 (SEQ ID NO:75) 및 CDR3 (SEQ ID NO:76) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0039] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:77과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:78과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:77과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:77의 CDR1 (SEQ ID NO:79), CDR2 (SEQ ID NO:80) 및 CDR3 (SEQ ID NO:81) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:78과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:78의 CDR1 (SEQ ID NO:82), CDR2 (SEQ ID NO:83) 및 CDR3 (SEQ ID NO:84) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0040] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:85와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:86과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:85와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:85의 CDR1 (SEQ ID NO:87), CDR2 (SEQ ID NO:88) 및 CDR3 (SEQ ID NO:89) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:86과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:86의 CDR1 (SEQ ID NO:90), CDR2 (SEQ ID NO:91) 및 CDR3 (SEQ ID NO:92) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0041] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:93과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:94와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:93과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:93의 CDR1 (SEQ ID NO:95), CDR2 (SEQ ID NO:96) 및 CDR3 (SEQ ID NO:97) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:94와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:94의 CDR1 (SEQ ID NO:98), CDR2 (SEQ ID NO:99) 및 CDR3 (SEQ ID NO:100) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0042] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:101과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 및 SEQ ID NO:102와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 각각 가짐으로써, SEQ ID NO:101과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:102와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0043] 일부 실시양태에서, 제1 항원-결합 부위는, 예컨대 SEQ ID NO:103과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 및 SEQ ID NO:104와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일한 아미노산 서열을 각각 가짐으로써, SEQ ID NO:103과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:104와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CXCR4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:109와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:110과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:109와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:109의 CDR1 (SEQ ID NO:111), CDR2 (SEQ ID NO:112) 및 CDR3 (SEQ ID

NO:113) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:110과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:110의 CDR1 (SEQ ID NO:114), CDR2 (SEQ ID NO:115) 및 CDR3 (SEQ ID NO:116) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0045] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CXCR4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:117과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:118과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:117과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:117의 CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120) 및 CDR3 (SEQ ID NO:121) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:118과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:118의 CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123) 및 CDR3 (SEQ ID NO:124) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0046] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CXCR4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:125와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:126과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:125와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:125의 CDR1 (SEQ ID NO:127), CDR2 (SEQ ID NO:128) 및 CDR3 (SEQ ID NO:129) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:126과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:126의 CDR1 (SEQ ID NO:130), CDR2 (SEQ ID NO:131) 및 CDR3 (SEQ ID NO:132) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0047] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CXCR4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:522와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:526과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:522와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:522의 CDR1 (SEQ ID NO:523), CDR2 (SEQ ID NO:524) 및 CDR3 (SEQ ID NO:525) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:526과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:526의 CDR1 (SEQ ID NO:527), CDR2 (SEQ ID NO:528) 및 CDR3 (SEQ ID NO:529) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0048] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD25에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:134와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:135와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:134와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:134의 CDR1 (SEQ ID NO:136), CDR2 (SEQ ID NO:137) 및 CDR3 (SEQ ID NO:138) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:135와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:135의 CDR1 (SEQ ID NO:139), CDR2 (SEQ ID NO:140) 및 CDR3 (SEQ ID NO:141) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0049] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD25에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:142와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:143과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:142와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:142의 CDR1 (SEQ ID NO:144), CDR2 (SEQ ID NO:145) 및 CDR3 (SEQ ID NO:146) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:143과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:143의 CDR1 (SEQ ID NO:147), CDR2 (SEQ ID NO:148) 및 CDR3 (SEQ ID NO:149) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0050] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD25에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:150과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:151과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:150과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:150의 CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153) 및 CDR3 (SEQ ID

NO:154) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:151과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:151의 CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156) 및 CDR3 (SEQ ID NO:157) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0051] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 VLA4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:166과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:167과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:166과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:166의 CDR1 (SEQ ID NO:168), CDR2 (SEQ ID NO:169) 및 CDR3 (SEQ ID NO:170) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:167과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:167의 CDR1 (SEQ ID NO:171), CDR2 (SEQ ID NO:172) 및 CDR3 (SEQ ID NO:173) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD44에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:174와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:175와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:174와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:174의 CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177) 및 CDR3 (SEQ ID NO:178) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:175와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:175의 CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180) 및 CDR3 (SEQ ID NO:181) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0053] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD47에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:182와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:183과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:182와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:182의 CDR1 (SEQ ID NO:184), CDR2 (SEQ ID NO:185) 및 CDR3 (SEQ ID NO:186) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:183과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:183의 CDR1 (SEQ ID NO:187), CDR2 (SEQ ID NO:188) 및 CDR3 (SEQ ID NO:189) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0054] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD23에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:197과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:198과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:197과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:197의 CDR1 (SEQ ID NO:199), CDR2 (SEQ ID NO:200) 및 CDR3 (SEQ ID NO:201) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:198과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:198의 CDR1 (SEQ ID NO:202), CDR2 (SEQ ID NO:203) 및 CDR3 (SEQ ID NO:204) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0055] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD40에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:205와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:206과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:205와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:205의 CDR1 (SEQ ID NO:207), CDR2 (SEQ ID NO:208) 및 CDR3 (SEQ ID NO:209) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:206과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:206의 CDR1 (SEQ ID NO:210), CDR2 (SEQ ID NO:211) 및 CDR3 (SEQ ID NO:212) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD40에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:213과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:214와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:213과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:213의 CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216) 및 CDR3 (SEQ ID

NO:217) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:214와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:214의 CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219) 및 CDR3 (SEQ ID NO:220) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0057] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD40에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:221과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:222와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:221과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:221의 CDR1 (SEQ ID NO:223), CDR2 (SEQ ID NO:224) 및 CDR3 (SEQ ID NO:225) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:222와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:222의 CDR1 (SEQ ID NO:226), CDR2 (SEQ ID NO:227) 및 CDR3 (SEQ ID NO:228) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD40에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:229와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:230과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:229와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:229의 CDR1 (SEQ ID NO:231), CDR2 (SEQ ID NO:232) 및 CDR3 (SEQ ID NO:233) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:230과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:230의 CDR1 (SEQ ID NO:234), CDR2 (SEQ ID NO:235) 및 CDR3 (SEQ ID NO:236) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0059] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD70에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:237과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:238과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:237과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:237의 CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240) 및 CDR3 (SEQ ID NO:241) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:238과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:238의 CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243) 및 CDR3 (SEQ ID NO:244) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD79b에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:245와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:246과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:245와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:245의 CDR1 (SEQ ID NO:247), CDR2 (SEQ ID NO:248) 및 CDR3 (SEQ ID NO:249) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:246과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:246의 CDR1 (SEQ ID NO:250), CDR2 (SEQ ID NO:251) 및 CDR3 (SEQ ID NO:252) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD80에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:253과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:254와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:253과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:253의 CDR1 (SEQ ID NO:255), CDR2 (SEQ ID NO:256) 및 CDR3 (SEQ ID NO:257) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:254와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:254의 CDR1 (SEQ ID NO:258), CDR2 (SEQ ID NO:259) 및 CDR3 (SEQ ID NO:260) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0062] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CRLF2에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:261과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:262와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:261과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:261의 CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264) 및 CDR3 (SEQ ID

NO:265) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:262와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:262의 CDR1 (SEQ ID NO:266), CDR2 (SEQ ID NO:267) 및 CDR3 (SEQ ID NO:268) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0063] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 SLAMF7에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:272와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:273과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:272와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:272의 CDR1 (SEQ ID NO:274), CDR2 (SEQ ID NO:275) 및 CDR3 (SEQ ID NO:276) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:273과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:273의 CDR1 (SEQ ID NO:277), CDR2 (SEQ ID NO:278) 및 CDR3 (SEQ ID NO:279) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0064] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 SLAMF7에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:280과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:281과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:280과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:280의 CDR1 (SEQ ID NO:282), CDR2 (SEQ ID NO:283) 및 CDR3 (SEQ ID NO:284) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:281과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:281의 CDR1 (SEQ ID NO:285), CDR2 (SEQ ID NO:286) 및 CDR3 (SEQ ID NO:287) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0065] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD138에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:288과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:289와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:288과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:288의 CDR1 (SEQ ID NO:290), CDR2 (SEQ ID NO:291) 및 CDR3 (SEQ ID NO:292) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:289와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:289의 CDR1 (SEQ ID NO:293), CDR2 (SEQ ID NO:294) 및 CDR3 (SEQ ID NO:295) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0066] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD38에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:296과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:297와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:296과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:296의 CDR1 (SEQ ID NO:298), CDR2 (SEQ ID NO:299) 및 CDR3 (SEQ ID NO:300) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:297와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:297의 CDR1 (SEQ ID NO:301), CDR2 (SEQ ID NO:302) 및 CDR3 (SEQ ID NO:303) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0067] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD38에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:304와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:305와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:304와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:304의 CDR1 (SEQ ID NO:306), CDR2 (SEQ ID NO:307) 및 CDR3 (SEQ ID NO:308) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:305와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:305의 CDR1 (SEQ ID NO:309), CDR2 (SEQ ID NO:310) 및 CDR3 (SEQ ID NO:311) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0068] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD7에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:325와 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:325와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:325의 CDR1 (SEQ ID NO:326), CDR2 (SEQ ID NO:327) 및 CDR3 (SEQ ID NO:328) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

수 있다.

- [0069] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CD7에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:329와 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:329와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:329의 CDR1 (SEQ ID NO:330), CDR2 (SEQ ID NO:331) 및 CDR3 (SEQ ID NO:332) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CTLA4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:333과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:334와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:333과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:333의 CDR1 (SEQ ID NO:335), CDR2 (SEQ ID NO:336) 및 CDR3 (SEQ ID NO:337) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:334와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:334의 CDR1 (SEQ ID NO:338), CDR2 (SEQ ID NO:339) 및 CDR3 (SEQ ID NO:340) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CTLA4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:341과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:342와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:341과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:341의 CDR1 (SEQ ID NO:343), CDR2 (SEQ ID NO:344) 및 CDR3 (SEQ ID NO:345) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:342와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:342의 CDR1 (SEQ ID NO:346), CDR2 (SEQ ID NO:347) 및 CDR3 (SEQ ID NO:348) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CX3CR1에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:349와 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:349와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:349의 CDR1 (SEQ ID NO:350), CDR2 (SEQ ID NO:351) 및 CDR3 (SEQ ID NO:352) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 CX3CR1에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:353과 관련된 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:353과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:353의 CDR1 (SEQ ID NO:354), CDR2 (SEQ ID NO:356) 및 CDR3 (SEQ ID NO:357) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 ENTPD1에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:358과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:359와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:358과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:358의 CDR1 (SEQ ID NO:360), CDR2 (SEQ ID NO:361) 및 CDR3 (SEQ ID NO:362) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:359와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:359의 CDR1 (SEQ ID NO:363), CDR2 (SEQ ID NO:364) 및 CDR3 (SEQ ID NO:365) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 ENTPD1에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:366과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:367와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:366과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:366의 CDR1 (SEQ ID NO:368), CDR2 (SEQ ID NO:369) 및 CDR3 (SEQ ID NO:370) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:367와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:367의 CDR1 (SEQ ID NO:371), CDR2 (SEQ ID NO:372) 및 CDR3 (SEQ ID NO:373) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

- [0076] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 HAVCR2에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:374와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:375와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:374와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:374의 CDR1 (SEQ ID NO:376), CDR2 (SEQ ID NO:377) 및 CDR3 (SEQ ID NO:378) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:375와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:375의 CDR1 (SEQ ID NO:379), CDR2 (SEQ ID NO:380) 및 CDR3 (SEQ ID NO:381) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 HAVCR2에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:382와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:383과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:382와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:382의 CDR1 (SEQ ID NO:384), CDR2 (SEQ ID NO:385) 및 CDR3 (SEQ ID NO:386) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:383과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:383의 CDR1 (SEQ ID NO:387), CDR2 (SEQ ID NO:388) 및 CDR3 (SEQ ID NO:389) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 PDCDILG2에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:390과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:391과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:390과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:390의 CDR1 (SEQ ID NO:392), CDR2 (SEQ ID NO:393) 및 CDR3 (SEQ ID NO:394) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:391과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:391의 CDR1 (SEQ ID NO:395), CDR2 (SEQ ID NO:396) 및 CDR3 (SEQ ID NO:397) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 PDCDILG2에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:398과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:399과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:398과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:398의 CDR1 (SEQ ID NO:400), CDR2 (SEQ ID NO:401) 및 CDR3 (SEQ ID NO:402) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:399와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:399의 CDR1 (SEQ ID NO:403), CDR2 (SEQ ID NO:404) 및 CDR3 (SEQ ID NO:405) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TIGIT에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:406과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:407과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:406과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:406의 CDR1 (SEQ ID NO:408), CDR2 (SEQ ID NO:409) 및 CDR3 (SEQ ID NO:410) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:407과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:407의 CDR1 (SEQ ID NO:411), CDR2 (SEQ ID NO:412) 및 CDR3 (SEQ ID NO:413) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TIGIT에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:414와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:415와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:414와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:414의 CDR1 (SEQ ID NO:416), CDR2 (SEQ ID NO:417) 및 CDR3 (SEQ ID NO:418) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:415와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:415의 CDR1 (SEQ ID NO:419), CDR2 (SEQ ID NO:420) 및 CDR3 (SEQ ID NO:421) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

- [0082] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:422와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:423과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:422와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:422의 CDR1 (SEQ ID NO:424), CDR2 (SEQ ID NO:425) 및 CDR3 (SEQ ID NO:426) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:423과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:423의 CDR1 (SEQ ID NO:427), CDR2 (SEQ ID NO:428) 및 CDR3 (SEQ ID NO:429) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF4에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:430과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:431과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:430과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:430의 CDR1 (SEQ ID NO:432), CDR2 (SEQ ID NO:433) 및 CDR3 (SEQ ID NO:434) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:431과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:431의 CDR1 (SEQ ID NO:435), CDR2 (SEQ ID NO:436) 및 CDR3 (SEQ ID NO:437) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF8에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:438과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:439와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:438과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:438의 CDR1 (SEQ ID NO:440), CDR2 (SEQ ID NO:441) 및 CDR3 (SEQ ID NO:442) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:439와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:439의 CDR1 (SEQ ID NO:443), CDR2 (SEQ ID NO:444) 및 CDR3 (SEQ ID NO:445) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF8에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:446과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:447과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:446과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:446의 CDR1 (SEQ ID NO:448), CDR2 (SEQ ID NO:449) 및 CDR3 (SEQ ID NO:450) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:447과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:447의 CDR1 (SEQ ID NO:451), CDR2 (SEQ ID NO:452) 및 CDR3 (SEQ ID NO:453) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF9에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:454와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:455와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:454와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:454의 CDR1 (SEQ ID NO:456), CDR2 (SEQ ID NO:457) 및 CDR3 (SEQ ID NO:458) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:455와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:455의 CDR1 (SEQ ID NO:459), CDR2 (SEQ ID NO:460) 및 CDR3 (SEQ ID NO:461) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF9에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:462와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:463과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:462와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:462의 CDR1 (SEQ ID NO:464), CDR2 (SEQ ID NO:465) 및 CDR3 (SEQ ID NO:466) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:463과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:463의 CDR1 (SEQ ID NO:467), CDR2 (SEQ ID NO:468) 및 CDR3 (SEQ ID NO:469) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

- [0088] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 NST5에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:470과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:471과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:470과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:470의 CDR1 (SEQ ID NO:472), CDR2 (SEQ ID NO:473) 및 CDR3 (SEQ ID NO:474) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:471과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:471의 CDR1 (SEQ ID NO:475), CDR2 (SEQ ID NO:476) 및 CDR3 (SEQ ID NO:477) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 NST5에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:478과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:479와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:478과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:478의 CDR1 (SEQ ID NO:480), CDR2 (SEQ ID NO:481) 및 CDR3 (SEQ ID NO:482) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:479와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:479의 CDR1 (SEQ ID NO:483), CDR2 (SEQ ID NO:484) 및 CDR3 (SEQ ID NO:485) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0090] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF18에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:486과 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:487과 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:486과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:486의 CDR1 (SEQ ID NO:488), CDR2 (SEQ ID NO:489) 및 CDR3 (SEQ ID NO:490) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:487과 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:487의 CDR1 (SEQ ID NO:491), CDR2 (SEQ ID NO:492) 및 CDR3 (SEQ ID NO:493) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 제2 항원-결합 부위는 TNFRSF18에 결합할 수 있고, SEQ ID NO:494와 관련된 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO:495와 관련된 경쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 항원-결합 부위의 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:494와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:494의 CDR1 (SEQ ID NO:496), CDR2 (SEQ ID NO:497) 및 CDR3 (SEQ ID NO:498) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 유사하게, 제2 항원-결합 부위의 경쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:495와 적어도 90% (예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%) 동일할 수 있고/거나 SEQ ID NO:495의 CDR1 (SEQ ID NO:499), CDR2 (SEQ ID NO:500) 및 CDR3 (SEQ ID NO:501) 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 제2 항원 결합 부위는 제1 항원 결합 부위에 존재하는 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 상기 단백질은 CD16에 결합하기에 충분한 항체 Fc 도메인의 부분을 포함하고, 항체 Fc 도메인은 힌지 및 CH2 도메인, 및/또는 인간 IgG 항체의 아미노산 서열 234-332와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0094] 이들 단백질을 중 하나를 함유하는 제형; 이들 단백질을 발현하는 하나 이상의 핵산을 함유하는 세포, 및 이들 단백질을 이용하여 종양 세포 사멸을 증진시키는 방법 또한 제공된다.
- [0095] 본 발명의 또 다른 측면은 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 다중-특이적 결합 단백질을 사용하여 치료하기 위한 예시적인 암에는 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 홍선종, 선양 낭성 암종, 위장암, 신암, 유방암, 교모세포종, 폐암, 난소암, 뇌암, 전립선암, 췌장암, 및 흑색종이 포함된다.

도면의 간단한 설명

- [0096] 도 1은 이중이량체성 다중-특이적 항체 (삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET))의 대표도이다. 각각의 아암은 NKG2D-결합 도메인 또는 종양 연관 항원-결합 도메인을 대표할 수 있다. 일부 실시양태에서, NKG2D- 및 종양

연관 항원- 결합 도메인은 공통 경쇄를 공유할 수 있다.

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

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

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

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

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

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

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

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

도 10은 천연 리간드 Rae-1 델타와 경쟁함으로써 NKG2D-결합 도메인 (클론으로 열거됨)과 재조합 마우스 NKG2D-Fc의 특이적 결합 친화도를 입증하는 선 그래프이다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

도 22는 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-IgTM) 형태의 TriNKET의 대표도이며, 이는 가요성 천연 발생 링 커를 통해 2개의 모노클로날 항체의 표적 결합 도메인을 조합하고, 4가 IgG-유사 분자를 생성한다. DVD-IgTM는 항원 2를 표적화하는 가변 도메인이 항원 1을 표적화하는 Fab 단편의 가변 도메인의 N-말단에 융합된 동종이량체성 구축물이다. DVD-IgTM은 정상 Fc를 함유한다.

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

도 24는 2-in-1 Ig 포맷의 TriNKET의 대표도이다.

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

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

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

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

도 29는 Cov-X-바디 형태의 TriNKET의 대표도이다.

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

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

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

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

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

도 35는 인간 B 세포 림프종 세포주 Raji 상에서의 CXCR4의 발현을 제시하는 FACS로부터의 데이터를 도시한다 (흑색 = 이소타입 대조군; 빈 곳 = CXCR4 염색).

도 36은 CXCR4-TriNKET가 Raji 표적 세포의 KHYG-1 사멸을 매개함을 제시하는 선 그래프이다.

도 37은 CXCR4-표적화된 TriNKET가 Raji 표적 세포의 인간 NK 세포 사멸을 매개함을 제시하는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 암 세포 상의 CXCR4에 결합하고, 천연 킬러 세포를 활성화시키기 위해 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질, 이러한 다중-특이적 결합 단백질을 포함하는 제약 조성물, 및 암 치료를 비롯하여 이러한 다중-특이적 단백질 및 제약 조성물을 이용하는 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 측면은 섹션별로 하기에 설명되지만, 하나의 특별한 섹션에 기재된 본 발명의 측면이 임의의

[0097]

다른 섹션으로 제한되지 않는다.

- [0098] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 수많은 용어 및 문구가 하기에 정의된다.
- [0099] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형 용어는 "하나 이상"을 의미하고, 문맥상 부적절하지 않다면 복수형을 포함한다.
- [0100] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원-결합 부위"는 항원 결합에 참여하는 이뮤노글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 인간 항체에서, 항원 결합 부위는 중쇄 ("H") 및 경쇄 ("L")의 N-말단 가변 ("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내에 있는 3개의 고도로 분기한 스트레치는 "초가변 영역"으로 지칭되며, 이는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"로 공지된 더욱 보존된 플랭킹 스트레치들 사이에 삽입되어 있다. 따라서, 용어 "FR"은 이뮤노글로불린에서 초가변 영역들 사이에서 그에 인접하여 천연적으로 발견되는 아미노산 서열을 지칭한다. 인간 항체 분자에서, 경쇄의 3개의 초가변 영역 및 중쇄의 3개의 초가변 영역은 서로에 대해 삼차원 공간으로 배치되어 항원-결합 표면을 형성한다. 항원-결합 표면은 결합된 항원의 삼차원 표면에 대해 상보성이고, 각각의 중쇄 및 경쇄의 3개의 초가변 영역은 "상보성-결정 영역" 또는 "CDR"로 지칭된다. 특정 동물, 예컨대 낙타 및 연골 어류에서는, 항원-결합 부위가 단일 항체 쇄에 의해 형성되어, "단일 도메인 항체"를 제공한다. 항원-결합 부위는 무손상 항체로서, 항원-결합 표면을 보유하는 항체의 항원-결합 단편으로, 또는 단일 폴리펩티드에서 중쇄 가변 도메인을 경쇄 가변 도메인에 연결하기 위해 펩티드 링커를 사용하는 재조합 폴리펩티드, 예컨대 scFv로 존재할 수 있다.
- [0101] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "종양 연관 항원"은 암과 연관된 단백질, 당단백질, 강글리오시드, 탄수화물, 지질을 비롯하여 이로 제한되지 않는 임의의 항원을 의미한다. 이러한 항원은 악성 세포 상에서 또는 종양 미세환경에서, 예컨대 종양-연관 혈관, 세포외 매트릭스, 간염성 간질, 또는 면역 침윤물 상에서 발견될 수 있다.
- [0102] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료되는 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체에는 바람직하게는 포유류 (예를 들어, 무린, 원숭이, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)이 포함되고, 더욱 바람직하게는 인간이 포함된다.
- [0103] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 유익한 또는 원하는 결과를 달성하는데 충분한 화합물 (예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 용량으로 투여될 수 있고, 특정한 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 상태, 질환, 장애 등을 개선시키는 임의의 효과, 예를 들어 줄이거나, 감소시키거나, 조절하거나, 완화시키거나 또는 제거하거나, 또는 이들의 증상을 완화시키는 것을 포함한다.
- [0104] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 조성물이 생체내 또는 생체외에서 진단적 또는 치료적으로 사용하기에 특히 적합하게 만드는 불활성 또는 활성의 담체와 활성 작용제의 조합물을 지칭한다.
- [0105] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 담체"는 임의의 표준 제약 담체, 예컨대 인산염 완충된 식염수 용액, 물, 에멀전 (예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀전), 및 다양한 유형의 습윤제를 지칭한다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 아주반트의 예에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]를 참고한다.
- [0106] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 대상체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 그의 활성 대사물 또는 잔기를 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용가능한 염 (예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭한다. 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 예시적인 산에는 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-술폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-술폰산, 벤젠술폰산 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로는 제약상 허용가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그들의 제약상 허용가능한 산 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에서 사용될 수 있다.
- [0107] 예시적인 염기에는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리토 금속 (예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 화학식 NW_4^+ 의 화합물 (여기서, W는 C_{1-4} 알킬임) 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다.
- [0108] 예시적인 염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데

실수페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼슬페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등이 포함되나 이로 제한되지 않는다. 염의 다른 예에는 적합한 양이온, 예컨대 Na^+ , NH_4^+ 및 NW_4^+ (여기서, W는 C_{1-4} 알킬 기임) 등과 배합된 본 발명의 화합물의 음이온이 포함된다.

[0109] 치료적 용도의 경우, 본 발명의 화합물의 염은 제약상 허용가능한 것으로 고려된다. 그러나, 제약상 허용가능한지 않은 산 및 염기의 염 또한 예를 들어 제약상 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다.

[0110] 명세서에 걸쳐, 구성물이 특정한 성분을 갖거나, 수반하거나 또는 포함하는 것으로 기재되거나, 또는 공정 및 방법이 특정한 단계를 갖거나, 수반하거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우에는, 인용된 성분들로 본질적으로 이루어지거나 또는 그들로 이루어진 본 발명의 구성물이 있고, 인용된 가공 단계들로 본질적으로 이루어지거나 또는 그들로 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 있는 것으로 추가로 고려된다.

[0111] 일반적으로, 백분율을 특정하는 조성은 달리 명시하지 않는다면 중량을 기준으로 한다. 추가로, 변수에 대한 정의가 수반되지 않는다면, 상기 변수의 이전의 정의가 적용된다.

[0112] I. 단백질

[0113] 본 발명은 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체, 및 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 다중-특이적 결합 단백질을 제공한다. 다중-특이적 결합 단백질은 본원에 기재된 제약 조성물 및 치료 방법에서 유용하다. 다중-특이적 결합 단백질과 천연 킬러 세포 상의 NKG2D 수용체 및 CD16 수용체의 결합은 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포의 파괴에 대한 천연 킬러 세포의 활성을 증진시킨다. 다중-특이적 결합 단백질과 종양-연관 항원-발현 세포의 결합은 암 세포가 천연 킬러 세포에 근접하게 만들고, 이는 천연 킬러 세포에 의한 암 세포의 직접적인 및 간접적인 파괴를 용이하게 한다. 일부 예시적인 다중-특이적 결합 단백질에 대한 추가의 기재가 하기에 제공된다.

[0114] 다중-특이적 결합 단백질의 제1 성분은 NKG2D 수용체-발현 세포에 결합하며, 상기 세포에는 NK 세포, $\gamma \delta$ T 세포 및 $\text{CD8}^+ \alpha \beta$ T 세포가 포함될 수 있으나 이로 제한되지 않는다. NKG2D 결합시, 다중-특이적 결합 단백질은 천연 리간드, 예컨대 ULBP6 (UL16 결합 단백질 6) 및 MICA (주요 조직적합성 복합체 클래스 I쇄-관련된 A)가 NKG2D에 결합하고 NKG2D 수용체를 활성화시키는 것을 차단할 수 있다.

[0115] 다중-특이적 결합 단백질의 제2 성분은 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합한다. 종양-연관 항원-발현 세포는 백혈병, 예를 들어 급성 골수성 백혈병 및 T-세포 백혈병에서 발견될 수 있다.

[0116] 다중-특이적 결합 단백질의 제3 성분은 백혈구의 표면 상의 Fc 수용체인 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 천연 킬러 세포, 대식세포, 호중구, 호산구, 거대 세포, 및 여포성 수지상 세포에 결합한다.

[0117] 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 다양한 포맷을 가질 수 있다. 예를 들어, 한 포맷은 제1 이뮤노글로불린 중쇄, 제1 이뮤노글로불린 경쇄, 제2 이뮤노글로불린 중쇄 및 제2 이뮤노글로불린 경쇄를 포함하는 이중이량체성 다중-특이적 항체이다 (도 1). 제1 이뮤노글로불린 중쇄는 제1 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인, 제1 중쇄 가변 도메인 및 임의적으로 제1 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 제1 이뮤노글로불린 경쇄는 제1 경쇄 가변 도메인 및 제1 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제1 이뮤노글로불린 경쇄는 제1 이뮤노글로불린 중쇄와 함께 NKG2D에 결합하는 항원-결합 부위를 형성한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는 제2 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인, 제2 중쇄 가변 도메인 및 임의적으로 제2 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 경쇄 가변 도메인 및 제2 경쇄 불변 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 이뮤노글로불린 중쇄와 함께 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 항원-결합 부위를 형성한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다 (도 1). 일부 실시양태에서, 제1 이뮤노글로불린 경쇄는 제2 이뮤노글로불린 경쇄와 동일하다.

[0118] 또 다른 예시적인 포맷은 제1 이뮤노글로불린 중쇄, 제2 이뮤노글로불린 중쇄 및 이뮤노글로불린 경쇄를 포함하는 이중이량체성 다중-특이적 항체와 관련이 있다 (도 2). 제1 이뮤노글로불린 중쇄는, 쌍을 형성하여 NKG2D에

결합하거나 또는 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인으로 구성된 단일-쇄 가변 단편 (scFv)에 링커 또는 항체 힌지를 통해 융합된 제1 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는 제2 Fc (힌지-CH2-CH3) 도메인, 제2 중쇄 가변 도메인 및 임의적으로 CH1 중쇄 도메인을 포함한다. 이뮤노글로불린 경쇄는 경쇄 가변 도메인 및 불변 경쇄 도메인을 포함한다. 제2 이뮤노글로불린 중쇄는 이뮤노글로불린 경쇄와 쌍을 형성하고, NKG2D에 결합하거나 또는 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합한다. 제1 Fc 도메인 및 제2 Fc 도메인은 함께 CD16에 결합할 수 있다 (도 2).

- [0119] 하나 이상의 추가의 결합 모티프가 임의적으로 링커 서열을 통해 불변 영역 CH3 도메인의 C-말단에 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항원-결합 모티프는 4가 또는 3가 분자를 형성하는 단일-쇄 또는 디설피드-안정화된 가변 영역 (scFv)이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 트리오팜 형태를 갖고, 이는 IgG-유사 형태를 유지하는 삼관능성의 이중특이적 항체이다. 이 키메라는 2가지 모 항체로부터 유래된 2개의 절반 항체로 이루어지며, 이들 각각은 1개의 경쇄 및 1개의 중쇄를 갖는다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 낚-인투-홀 (KIHS) 기술과 관련이 있는 KiH 공통 경쇄 (LC) 형태를 갖는다. KIHS는 C_H3 도메인이 각각의 중쇄에서 "낚" 또는 "홀"을 생성하도록 조작하여 이중이량체화를 촉진하는 것과 관련이 있다. "낚-인투-홀 (KiH)" Fc 기술에 대한 개념은, 소형 잔기를 벌크 잔기로 치환시킴으로써 (예를 들어, EU 넘버링에서 T366W_{CH3A}) 1개의 CH3 도메인 (CH3A)에 "낚"을 도입시키는 것이었다. "낚"을 수용하기 위해, 낚에 가장 가까운 이웃 잔기를 더 작은 잔기로 교체함으로써 (예를 들어, T366S/L368A/Y407V_{CH3B}) 다른 CH3 도메인 (CH3B) 상에 상보적인 "홀" 표면이 생성되었다. "홀" 돌연변이는 구조화된-가이드된 파지 라이브러리 스크리닝에 의해 최적화되었다 (Atwell S, Ridgway JB, Wells JA, Carter P., Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library, *J. Mol. Biol.* (1997) 270(1):26-35). KiH Fc 변이체의 X-선 결정 구조 (Elliott JM, Ultsch M, Lee J, Tong R, Takeda K, Spiess C, *et al.*, Antiparallel conformation of knob and hole aglycosylated half-antibody homodimers is mediated by a CH2-CH3 hydrophobic interaction. *J. Mol. Biol.* (2014) 426(9):1947-57; Mimoto F, Kadono S, Katada H, Igawa T, Kamikawa T, Hattori K. Crystal structure of a novel asymmetrically engineered Fc variant with improved affinity for FcγRs. *Mol. Immunol.* (2014) 58(1):132-8)는, CH3 도메인 코어 계면 사이에서 입체적 상보성에 의해 유도된 소수성 상호작용에 의해 이중이량체화가 열역학적으로 선호되는 반면에, 낚-낚 및 홀-홀 계면은 각각 입체 장애 및 유리한 상호작용 방해로 인해 동종이량체를 선호하지 않는다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 이중-가변 도메인 이뮤노글로불린 (DVD-IgTM) 형태를 가지며, 이는 2개의 모노클로날 항체의 표적 결합 도메인을 가요성 천연 발생 링커를 통해 조합하고, 4가 IgG-유사 분자를 생성한다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 직교 Fab 계면 (Ortho-Fab) 형태를 갖는다. ortho-Fab IgG 접근법에서 (Lewis SM, Wu X, Pustilnik A, Sereno A, Huang F, Rick HL, *et al.*, Generation of bispecific IgG antibodies by structure-based design of an orthogonal Fab interface. *Nat. Biotechnol.* (2014) 32(2):191-8), 구조-기반 영역별 설계는 1개의 Fab 단편에서만 LC 및 HC_{VH-CH1} 계면에서 상보성 돌연변이를 도입하고, 다른 Fab 단편에서는 어떠한 변화도 주지 않는다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 2-in-1 Ig 포맷을 갖는다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 ES 형태를 가지며, 이는 Fc에 융합된, 표적 1 및 표적 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 함유하는 이중이량체성 구축물이다. 이중이량체화는 Fc에서 정전기적 조정 돌연변이에 의해 보장된다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 κ λ-바디 형태를 가지며, 이는 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc에 융합된 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이중이량체성 구축물이고: 항원 1을 표적화하는 Fab 단편1은 카파 LC를 함유하는 반면에, 항원 2를 표적화하는 제2 Fab 단편은 람다 LC를 함유한다. 도 30a는 κ λ-바디의 한 형태의 예시적인 대표도이고; 도 30b는 또 다른 κ λ-바디의 예시적인 대표도이다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fab 아암 교환 형태 (중쇄 및 부착된 경쇄 (절반-분자)를 또 다른 분자로부터의 중쇄-경쇄 쌍과 교체함으로써 Fab 아암을 교환하여 이중특이적 항체를 생성하는 항체)를 갖는다.

- [0127] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 SEED 바디 형태를 갖는다. 가닥-교환 조작된 도메인 (SEED) 플랫폼은 비대칭의 이중특이적 항체-유사 분자를 생성하도록 설계되었고, 이는 천연 항체의 치료적 적용을 확장시키는 능력을 갖는다. 이 단백질 조작된 플랫폼은 보존된 CH3 도메인 내의 이뮤노글로불린의 구조적으로 관련된 서열의 교환을 기반으로 한다. SEED 설계는 AG/GA 이중이량체의 효율적인 생성을 가능하게 하는 반면에, AG 및 GA SEED CH3 도메인의 동종이량체는 선호하지 않는다. (Muda M. *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.* (2011, 24(5):447-54)).
- [0128] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 LuZ-Y 형태를 가지며, 여기서 류신 지퍼를 사용하여 2개의 상이한 HC의 이중이량체화를 유도한다. (Wranik, BJ. *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2012), 287:43331-9).
- [0129] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Cov-X-바디 형태를 갖는다. 이중특이적 CovX-바디에서, 2개의 상이한 펩티드가 분지형 아제티딘은 링커를 이용하여 함께 결합하고, 부위-특이적인 방식으로 온화한 조건하에 스캐폴드 항체에 융합된다. 약물작용발생단은 기능적 활성을 담당하는 반면에, 항체 스캐폴드는 긴 반감기 및 Ig-유사 분포를 부여한다. 약물작용발생단은 화학적으로 최적화될 수 있거나 또는 다른 약물작용발생단과 교체되어, 최적화되거나 또는 독특한 이중특이적 항체를 생성할 수 있다. (Doppalapudi VR *et al.*, *PNAS* (2010), 107(52);22611-22616).
- [0130] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fc에 융합된, 표적 1에 결합하는 Fab 단편 및 표적 2에 결합하는 scFab를 포함하는 Oasc-Fab 이중이량체성 형태를 갖는다. 이중이량체화는 Fc에서의 돌연변이에 의해 보장된다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 DuetMab 형태를 가지며, 이는 항원 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편, 및 이중이량체화 돌연변이에 의해 안정화된 Fc를 포함하는 이중이량체성 구축물이다. Fab 단편 1 및 2는 정확한 LC 및 HC 쌍 형성을 보장하는 차별적인 S-S 브릿지를 함유한다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 CrossmAb 형태를 가지며, 이는 이중이량체화에 의해 안정화된 Fc에 융합된, 표적 1 및 2에 결합하는 2개의 상이한 Fab 단편을 갖는 이중이량체성 구축물이다. CL 및 CH1 도메인 및 VH 및 VL 도메인이 전환되고, 예를 들어 CH1은 VL과 일렬로 융합된 반면에, CL은 VH와 일렬로 융합된다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 다중-특이적 결합 단백질은 Fit-Ig 형태를 가지며, 이는 항원 2에 결합하는 Fab 단편이 항원 1에 결합하는 Fab 단편의 HC의 N 말단에 융합된 동종이량체성 구축물이다. 상기 구축물은 야생형 Fc를 함유한다.
- [0134] 표 1은 조합되어 NKG2D에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다. NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 대한 그들의 결합 친화도가 다를 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 이들 모두는 인간 NKG2D 및 NK 세포를 활성화시킨다.

표 1		
클론	중쇄 가변 영역 아미노산 서열	경쇄 가변 영역 아미노산 서열
ADI-27705	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:1) CDR1 (SEQ ID NO:105) – GSFSGYYWS CDR2 (SEQ ID NO:106) – EIDHSGSTNYPNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:107) – ARARGPWSFDP	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDEFATY YCQQYNSYPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:2)
ADI-27724	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:3)	EIVLTQSPGTLSPGERATLS CRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSSPITFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:4)
ADI-27740 (A40)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:5)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDEFATY YCQQYHSFYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:6)
ADI-27741	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDDEFATY

[0135]

	RGPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7)	YCQQSNSYYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:8)
ADI- 27743	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT S KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:9)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYNSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:10)
ADI- 28153	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT S KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWGFDPPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:11)	ELQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRTSQSISSYLNWYQQKPGQP PKLLIYWASTRESGVPRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDSATYY CQQSYDIPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:12)
ADI- 28226 (C26)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT S KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:13)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYGSFPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:14)
ADI- 28154	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT S KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:15)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPDFFATY YCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:16)
ADI- 29399	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDT S KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:17)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYNSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:18)
ADI-	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AV	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT

[0136]

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

[0137]

	RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:29)	YCQQYESYSTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:30)
ADI- 29424	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:31)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYDSFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:32)
ADI- 29425	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:33)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYQSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:34)
ADI- 29426	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:35)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYHSFPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:36)
ADI- 29429	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:37)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSIGSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYELYSYTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:38)
ADI- 29447 (F47)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYPNPSLKSRVTISVDT KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:39)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYDTFITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:40)
ADI-	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKA	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN

[0138]

27727	SGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWM GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR GDSSIRHAYYYYGMDVWGQGT TV TVSS (SEQ ID NO:41) CDR1 (SEQ ID NO:43) – GTFSSY AIS CDR2 (SEQ ID NO:44) – GGIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:45) – ARGDSSIRHAYYYYGMDV	CKSSQSVLYSSNNKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ 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)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWI GSIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARG SDRFHPYFDYWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:49) CDR1 (SEQ ID NO:51) – GSISSSSYYWG CDR2 (SEQ ID NO:52) – SIYYSGSTYYNPSLKS CDR3 (SEQ ID NO:53) – ARGSDRFHPYFDY	EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSRYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISLLEPEDFAVY YCQQFDTWPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:50) CDR1 (SEQ ID NO:54) – RASQSVSRYLA CDR2 (SEQ ID NO:55) – DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:56) – QQFDTWPPT
ADI- 29404 (F04)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAV YGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEIDHSGSTNYNPSLKSRTISVDTS KNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARA RGPWSFDPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:57)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQSISSWLAWYQQKPGK APKLLIYKASSLESGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCEQYDSYPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:58)
ADI- 28200	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCA SGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWM	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN CESSQSLLNSGNQKNYLTWY

[0139]

	GGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR RGRKASGSFYFYYGMDVWGQGT VTVSS (SEQ ID NO:59) CDR1 (SEQ ID NO:517) – GTFSSY AIS CDR2 (SEQ ID NO:518) – GGIPIFGTANYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:519) – ARRGRKASGSFYFYYGMDV	QQKPGQPPKPLIWASTRESG VPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQNDYSYPYTFG QGTKLEIK (SEQ ID NO:60) CDR1 (SEQ ID NO:520) – ESSQSLNSGNQKNYLT CDR2 (SEQ ID NO:521) – WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:355) – QNDYSYPYT
ADI- 29379 (E79)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLE WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARGAPNYGDTTHDYYMDVWG KGTTVTVSS (SEQ ID NO:61) CDR1 (SEQ ID NO:63) - YTFTSYMH CDR2 (SEQ ID NO:64) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:65) - ARGAPNYGDTTHDYYMDV	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQYDDWPFTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:62) CDR1 (SEQ ID NO:66) - RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:67) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:68) - QYDDWPFT
ADI- 29463 (F63)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYTFTGYMHVWRQAPGQGLE WMGWINPSGGTNYAQKFQGRVT MTRDTSISTAYMELSLRSDDTAV YYCARDTGEYYDTDDHGMDVWG QGTTVTVSS (SEQ ID NO:69) CDR1 (SEQ ID NO:71) -	EIVLTQSPGTLSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISLQSEDFAVY YCQQDDYWPPTFGGGTKVEI K (SEQ ID NO:70) CDR1 (SEQ ID NO:74) -

[0140]

	YTFTGYMH CDR2 (SEQ ID NO:72) - WINPNSGGTNYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:73) - ARDTGEYYDTDDHGMDV	RASQSVSSNLA CDR2 (SEQ ID NO:75) - GASTRAT CDR3 (SEQ ID NO:76) - QQDDYWPPT
ADI- 27744 (A44)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWV SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDGGYYDSGAGDYWGQGLTVT SS (SEQ ID NO:77) CDR1 (SEQ ID NO:79) - FTFSSYAMS CDR2 (SEQ ID NO:80) - AISGSGGSTYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:81) - AKDGGYYDSGAGDY	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGIDSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQGVSYPRTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:78) CDR1 (SEQ ID NO:82) - RASQGIDSWLA CDR2 (SEQ ID NO:83) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:84) - QQGVSYPRT
ADI- 27749 (A49)	EVQLVES GGGLVKPGGSLRLSCAA SGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEW VSSISSSSYIYYADSVKGRFTISR NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGAPMGAAAGWFDPWGQGLTVT VSS (SEQ ID NO:85) CDR1 (SEQ ID NO:87) - FTFSSYSMN CDR2 (SEQ ID NO:88) - SISSSSYIYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:89) - ARGAPMGAAAGWFDP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISLQPEDFATY YCQQGVSFPRTFGGGKVEIK (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)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCK ASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLE WMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY	EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSG SGSGTDFTLTISLLEPEDFAVY

[0141]

	CAREGAGFAYGMDYYYMDVWGK GTTVTVSS (SEQ ID NO:93) CDR1 (SEQ ID NO:95) - YTFTSYMH CDR2 (SEQ ID NO:96) - IINPSGGSTSYAQKFQG CDR3 (SEQ ID NO:97) - AREGAGFAYGMDYYYMDV	YCQQSDNWPFTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:94) CDR1 (SEQ ID NO:98) - RASQSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:99) - DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:100) - QQSDNWPFT

[0142]

[0143] 대안적으로, US 9,273,136에 기재된 바와 같이, SEQ ID NO:101로 나타내어지는 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID

NO:102로 나타내어지는 경쇄 가변 도메인과 쌍을 형성하여, NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

SEQ ID NO:101

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
RYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRGL
GDGTYFDYWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO:102

QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYYDDL
LPSGVSDRFSGSKSGTSAFLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTK
LTVL

[0144]

[0145] 대안적으로, US 7,879,985에 기재된 바와 같이, SEQ ID NO:103으로 나타내어지는 중쇄 가변 도메인은 SEQ ID NO:104로 나타내어지는 경쇄 가변 도메인과 쌍을 형성하여, NKG2D에 결합할 수 있는 항원-결합 부위를 형성할 수 있다.

SEQ ID NO:103

QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDDSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGHISYS
GSANYNP SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANWDDAFNIWG
QGTMTVTVSS

SEQ ID NO:104

EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS
RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

[0146]

[0147] 표 2는 조합되어 CXCR4에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 2		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
울로쿠플루맙	EVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAAAGFTFSSYSMNWVRQ APGKGLEWVSYSRSRTIYY ADSVKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRDEDTAVYYCARD YGGQPPYYYYYGMDVWGQ GTTVTVSSA (SEQ ID NO:109) CDR1 (SEQ ID NO:111) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:112) - SSRSRT CDR3 (SEQ ID NO:113) - DYGGQPPYYYYYGMDV	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK PEKAPKSLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFVITYYCQQYNSYPRTFG QGTKVEIKR (SEQ ID NO:110) CDR1(SEQ ID NO:114) - QGISSWLA CDR2 (SEQ ID NO:115) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:116) - QQYNSYPRT
항-CXCR4 (미국 특허 번호 8,329,178)	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSKKASGYTFTSYGISWVRQ APGQGLEWMGWISAYNGNT NYAQKLQGRVTMTTDTSTS TAYMELRSLRSDDTAVYYC ARDTPGIAARRYYYYGMDV WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:117) CDR1 (SEQ ID NO:119) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:120) - SAYNGN CDR3 (SEQ ID NO:121) -	SSELTQDPAVSVALGQTVRI TCQGDSLRFKFFASWYQQK GQAPVLVIYGKNSRPSGIPD RFGSNSRNTASLTITGAQA EDEGDYYCNSRDSRDNHQ VFGAGTKVTVLS (SEQ ID NO:118) CDR1 (SEQ ID NO:122) - SLRKFFAS CDR2 (SEQ ID NO:123) - GKNSRPS CDR3 (SEQ ID NO:124) - NSRDSRDNHQV

[0148]

	DTPGIAARRYYYYGMDV	
항-CXCR4 (WO2009140124)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTSTDYYFSWVRQA PGKGLEWVGFIRTKSKGYTT EYSGSVKGRFTISRDDSKNSL YLQMNSLKTEDTAVYYCAR EPITTDPRDYWGQGLTVTS S (SEQ ID NO:125) CDR1 (SEQ ID NO:127) - GFTSTDYYFS CDR2 (SEQ ID NO:128) - FIRTKSKGYTTEYSGSVKG CDR3 (SEQ ID NO:129) - EPITTDPRDY	DIVMTQSPDSLAVSLGERA TINCKSSQSLFNSRTRKKYL AWYQQKPGQPPKLLIYWAS KRKSGVPDRFSGSGSGTDF TLTISSLQAEDVAVYYCKQ SRFLRAFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:126) CDR1 (SEQ ID NO:130) - KSSQSLFNSRTRKKYL CDR2 (SEQ ID NO:131) - WASKRKS CDR3 (SEQ ID NO:132) - KQSRFLRA
US 2011/0020218 A1	EVQLVESGGGLVQGRSLRL SCTASGFTFTDNYMSWVRQ APGKGLEWVGFIRNKANGY TTEYAASVKGRFTISRDNK SIAYLQMNSLKTEDTAVYYC ARDVGSNYFDYWGQGLVT VSS (SEQ ID NO:522) CDR1 (SEQ ID NO:523): FTFTDNYMS CDR2 (SEQ ID NO:524): FIRNKANGYTTEYAASV CDR3 (SEQ ID NO:525): ARDVGSNYFDY	DIVMTQSPSSLAVSLGERAT MSCKSSQSLFNSRTRKNYL AWYQQKPGQSPKLLIY WASARDSGVPARFTGSGSE TYFTLTISRVAEDLAVYY CMQSFNLRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:526) CDR1 (SEQ ID NO:527): KSSQSLFNSRTRKNYLA CDR2 (SEQ ID NO:528): WASARDS CDR3 (SEQ ID NO:529): MQSFNLRT

[0149]

[0150]

대안적으로, CXCR4에 결합할 수 있는 신규한 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:133으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:133

MEGISIYTSNDYTEEMGSGDYDSMKEPCFREANANFNKIFLPTIYSHFLTIGVGNGLVI
LVMGYQKKLRSMTDKYRLHLSVADLLFVITLPFWAVDAVANWYFGNFLCKAVHVI
YTVNLYSSVLILAFISLDRYLAIHVATNSQRPRKLLAEKVYVVGWIPALLLTIPDFIF
ANVSEADDRYICDRFYPNDLWVVVFQFQHIMVGLILPGIVILSCYCHISKLSHSGHQ
KRKALKTTVILILAFFACWLPPYIGISIDSFILLEIKQGCEFENTVHKWISITEALAFFH
CCLNPILYAFLGAKFKTSAQHALTSVSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTESSESSFHSS

[0151]

[0152] 표 3은 조합되어 CD25에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 3		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
다칼리주맵	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTSYRMHWVRQAP GQGLEWIGYINPSTGYTEYNQK FKDKATITADESTNTAYMELSS LRSEDTAVYYCARGGGVFDY WGQGTLLTVSSA (SEQ ID NO:134) CDR1 (SEQ ID NO:136) - GYTFTSY CDR2 (SEQ ID NO:137) - NPSTGY CDR3 (SEQ ID NO:138) - GGGVFDY	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTI TCSASSSISYMHWYQQKPGK APKLLIYTTSNLAGVPARFS GSGSGTEFTLTISLQPDDFA TYYCHQRSTYPLTFGQGTKV EVKR (SEQ ID NO:135) CDR1(SEQ ID NO:139) - SSISYMH CDR2 (SEQ ID NO:140) - TTSNLAG CDR3 (SEQ ID NO:141) - HQRSTYPLT
바실릭시맵	QLQQSGTVLARGASVKMSCK ASGYSFTRYWMHWIKQRPGQ GLEWIGAIYPGNSDTSYNQKFE GKAKLTAVTSASTAYMELSSL THEDSAVYYCSRDIYGYFDYFW GQGTTLLTVSSA (SEQ ID NO:142) CDR1 (SEQ ID NO:144) - GYSFTRY CDR2 (SEQ ID NO:145) - YPGNSD CDR3 (SEQ ID NO:146) - DYGYYFDF	QIVSTQSPAIMSASPGEKVT MTCSASSRSYMQWYQQKP GTSPKRWIYDTSKLASGVPA RFSGSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCHQRSSYTFGGGT KLEIKR (SEQ ID NO:143) CDR1 (SEQ ID NO:147) - SSRSYMQ CDR2 (SEQ ID NO:148) - DTSKLAS CDR3 (SEQ ID NO:149) - HQRSSYT

[0153]

카미단루맵	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSRYIINWVRQAPGQ GLEWMGRIIPILGVENYAQKFQ GRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCARKDWFYWGQ GTLTVTVSSA (SEQ ID NO:150) CDR1 (SEQ ID NO:152) - GGTFSRYIIN CDR2 (SEQ ID NO:153) - RIIPILGVENYAQKFQ CDR3 (SEQ ID NO:154) - KDWFDY	EIVLTQSPGTLSPGERATL SCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLIYGASSRATGIPDR FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSPLTFGGGT KVEIKR (SEQ ID NO:151) CDR1 (SEQ ID NO:155) - CRASQSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:156) - GASSRAT CDR3 (SEQ ID NO:157) - QQYGSSPLT

[0154]

[0155] 대안적으로, CD25에 결합될 수 있는 신규한 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:158로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:158

MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAE LCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTM LNC
ECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKT
TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHR
GPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTT
DFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI

[0156]

[0157] 종양 연관 항원 VLA4에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:159 또는 SEQ ID NO:160으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:159

MAWEARREPGPRRAAVRETVMLLLCLGVPTGRPYNVDTESALLYQGPHTLFGYS
VVLHSHGANRWLLVGAPTANWLANASVINPGAIYRCRIGKNPGQTCEQLQLGSPNG
EPCGKTCLEERDNQWLGVTLRQPGENGSIIVTCGHRWKNIFYIKNENKLPTGGCYGV
PPDLRTELSKRIAPCYQDYVKKFGENFASCQAGISSFYTKDLIVMGAPGSSYWTGSLF
VYNITTNKYKAFLDKQNQVKFGSYLGYSVGAGHFRSQHTTEVVGGAPQHEQIGKAY
IFSIDEKELNILEMKGKKLGSYFGASVCAVDLNADGFSDDL VGAPMQSTIREEGRVF
VYINSGS GAVMNAMETNLVGS DKY AARFGESIVNLGDI DNDGFEDVAIGAPQEDDL
QGAIYIYNGRADGISSTFSQRIEGLQISKLSMFGQSISGQIDADNNGYVDVA V GAFRS
DSAVLLRTRPVVIVDASLSHPESVNRTKFDCVENGWPSVCIDLTLCSYKGKEVPGYI
VLFYNMSLDVNRKAESPFRFYSSNGTSDVITGSIQVSSREANCRT HQAFMRKDVRDI
LTPIQIEAAYHLGPHVISKRSTEEFPPLQPILQQKKEKDIMKKTINFARFCAHENC SAD
LQVS AKIGFLKPHENKTYLAVGSMKTLMLNVSLFNAGDDAYETTLHVKL PVGLYFI
KILELEEKQINCEVTDNSGVVQLDCSIGYIYVDHLSRIDISFLLDVSSLRAEEDLSITV
HATCENEEEMDNLKHSRVTVAIPLKYE VKLTVHGFVNPTSFVYGSNDENEPETCMV
EKMNLTFHVINTGNSMAPNVSV EIMVPNSFSPQTDKLFNILDVQTTTGECHFENYQR
VCALEQQKSAMQTLKGIVRFLSKTDKRLLYCIKADPHCLNFCNFGKMESGKEASV
HIQLEGRPSILEMDETSALKFEIRATGFPEPNPRVIELNKDENVAHV LLEGLHHQRPKR
YFTIVISSSLLLGLIVLLLISYVMWKAGFFKRQYKSILQEENRRDSWSYINSKSNDD

SEQ ID NO:160

MNLQPIFWIGLISSVCCVFAQT DENRCLKANAKSCGECIQAGPNCGWCTNSTFLQEG
MPTSARCDDLEALKKKGCPPDDIENPRGSKDIKKNKNVTNRSKGTAEKLPEDITQI
QPQQLVLR LRSGEPTFTLKF KRAEDYPIDLYYLMDL SYSMKDDLENV KSLGTDLM
NEMRRITSDFRIGFGSFVEKTVMPYISTTPAKLRNPCTSEQNCTSPFSYKNVLSLTNKG
EVFNELVGKQRISGNLDSPEGGFDAIMQVAVCGSLIGWRNVTRLLVFSTDAGFHFAG
DGKLG GIVLPNDGQCHLENNMYTMSHYDYPSIAHLVQKLSENNIQTIFAVTEEFQP
VYKELKNLIPKSAVGTL SANSSNVIQLIIDAYNSLSSEVILENGK LSEGVTISYKSYCK
NGVNGTG ENGRKCSNISIGDEVQFEISITSNKCPKKDSDFS KIRPLGFTEEVEVILQYIC
ECECQSEGIPE SPKCHEGNGTFECGACRCNEGRVGRHCECSTDEVNSEDMDAYCRK
ENSSEICSNNGECVCGQCVC RKRDNTNEIYSGKFCECDNFNCDRSNGLICGGNGVCK
CRVCECPNPTYGSACDCSLDTSTCEASNGQICNGRGICEGVCCKCTDPKFQGGQTC EM

[0158]

CQTCLGVCAEHKECVQCRAFNGKEKKDTCTQECSYFNITKVESRDKLPQPVQPDVVS
HCKEKDVDDCWFYFTYSVNGNNEVMVHVVENPECPTGPDIIIVAGVVAGIVLIGLA
LLLIWKLLMIIHDDRREFAKFEKEKMNAKWDGTGENPIYKSAVTTTVNPKYEGK

[0159]

[0160]

종양 연관 항원 CD44에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:161로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:161

MDKFWWHAAGWGLCLVPLSLAQIDLNITCRFAGVFHVEKNGRYSISRTEAADLCKAF
NSTLPTMAQMEKALSIGFETCRYGFIEGHVVIPRIHPNSICAANNTGVYILTSNTSQYD
TYCFNASAPPEEDCTSVTDLPNAFDGPITITIVNRDGTTRYVQKGEYRTNPEDIYPSNPT
DDDVSSGSSSSERSSTSGGYIFYTFSTVHPIDEDSPWITDSTDRIPTATLMSTSATATET
ATKRQETWDWFSWFLPSESKNHLHTTTQMAGTSSNTISAGWEPNEENEDERDRHL
SFSGSGIDDDDEDFISSTISTTPRAFDTKQNDWTQWNPSHSNPEVLLQTTTRMTDVD
RNGTTAYEGNWNPEAHPLIHHEHHEEEETPHSTSTIQATPSSTTEETATQKEQWFGN
RWHEGYRQTPKEDSHSTTGTAASAAHTSHPMQGRTPSPEDSSWTDFFNPISHPMGR
GHQAGRRMDMDSSHSITLQPTANPNTGLVEDLDRGTPLSMTTQQSNSQSFSSTHEGL
EEDKDHPTTSTLTSSNRNDVTGGRRDPNHSEGSTTLLEGYTSHPHTKESRTFIPVTS
AKTGSFGVTAFTVGDSSNSNVNRSLSGDQDTFHPSGGSHHTHGESDGHSHGSQEGG
ANTTSGPIRTPQIPEWLIILASLLALALILAVCIAVNSRRRCGQKKKLVINSGNGAVED
RKPSGLNGEASKSQEMVHLVNKESSETPDQFMTADETRNLQNVDMMKIGV

[0161]

[0162]

종양 연관 항원 CD13에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:162로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:162

MAKGFYISKSLGILGILLGVAACVTHIALSVVYSQEKKNANSSPVASTTPSASATTNP
ASATTLTDQSKAWNRYRLPNTLKPDSYRVTLRPYLTPNDRGLYVFKGSSTVRFTCKE
ATDVIIHSHKKLNYTSLSQGHRVVLRGVGGSQPPDIDKTELVEPTEYLVVHLKGSLVKD
SQYEMDSEFEGELADDLAGFYRSEYMEGNVRKVVAATTQMQAADARKSFPCFDEPA
MKAEFNITLIHPKDLTALSNNMLPKGPSTPLPEDPNWNVTEFHTTPKMSTYLLAFIVSE
FDYVEKQASNGVLIRIWARPSAIAAGHGDYALNVTGPILNFFAGHYDTPYPLPKSDQI
GLPDFNAGAMENWGLVITYRENSLLFDPLSSSSSNKERVVTVIAHELAHQWFGNLVTI
EWWNDLWLNIEGFASYVEYLADYAEPTWNLKDLMLVNDVYRVMAVDALASSHP
LSTPASEINTPAQISELDAISYKSGASVLRMLSSFLSEDVFKQGLASYLHTFAYQNTI
YLNLDWHLQEAVERNRSIQLPTTVRDIMNRWTLQMGFPVITVDTSTGTLSQEHFLDP
DSNVTRPSEFNYYVWVPITSIRDGRQQQDYWLIDVRAQNDFSTSGNEWVLLNLNVT
GYRVRNYDEENWRKIQTQLQRDHSAPVINRAQIINDAFNLASAHKVPVTLALNNTL
FLIEERQYMPWEAALSSLSYFKLMFDRSEVYGPMKNYLKKQVTPLFIHFRNNTNNW
REIPENLMDQYSEVNAISTACSNVPECEEMVSGLFKQWMENPNNNPIHPNLRSTVY
CNAIAQGGEWEWDFAWEQFRNATLVNEADKLRAALACSKELWILNRYLSYTLNPD
IRKQDATSTIISITNNVIGQGLVWDFVQSNWKKLFNDYGGGSFSFSNLIQAVTRRFSTE
YELQQLEQFKKDNEETGFGSGTRALEQALEKTKANIKWVKENKEVVLQWFTENSK

[0163]

[0164]

종양 연관 항원 CD15에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 3-푸코실-N-아세틸-락토사민에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

[0165]

종양 연관 항원 CD47에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:163으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:163

MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTGSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYV
KWKFKGRDIYTFDGLNKTSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDAKMDKSDAVSHTGNY
TCEVTELTREGETIIEELKYRVVSWFSPNENILIVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGM
DEKTIALLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYVVFSTAIG
LTSFVIAILVIQVIAIYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLGLVYMKFVA
SNQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGMMNDE

[0166]

[0167]

중양 연관 항원 CD81에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:165로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:165

MGVEGCTKCIKYLFFVFNFWLAGGVILGVALWLRHDPQTTNLLYLELGDKPAPN
TFYVGIYILIAVGAVMMFVGFLGCYGAIQESQCLLGTFFTCLVILFACEVAAGIWGFV
NKDQIAKDVQFYDQALQQAVVDDDDANNAKAVVKTTFHETLDCCGSSTLTALTTSV
LKNNLCPSGSNIISNLFKEDCHQKIDDLFSGKLYLIGIAAIVVAVIMIFEMILSMVLCCG
IRNSSVY

[0168]

[0169]

대안적으로, 표 4는 조합되어 VLA4 (나탈리주맵), CD44 (비바투주맵) 또는 CD47에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 4		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
나탈리주맵	VKLQQSGAELVKPGASVKLF CTASGFNIKDTYMHVVKQR PQQGLEWIGRIDPASGDTKY DPKFQVKATITADTSSNTAW LQLSSLTSEDYAVYYCADGM WVSTGYALDFWGQGTITVTV SS (SEQ ID NO:166) CDR1 (SEQ ID NO:168) - GFNIKDT CDR2 (SEQ ID NO:169) - DPASGD CDR3 (SEQ ID NO:170) - GMWVSTGYALDF	SIVMTQTPKFLVLSAGDRVITCK ASQSVTNDVAWYQQKPGQSPKL LIYYASNRYTGVPDRFTGSGYGT DFTFTISTVQAEDLAVYFCQQDYS SPYTFGGGKLEI (SEQ ID NO:167) CDR1(SEQ ID NO:171) - QSVTNDVA CDR2 (SEQ ID NO:172) - YASNRYT CDR3 (SEQ ID NO:173) - QQDYSSPYT
비바투주맵	EVQLVESGGGLVKPGGSLRL SCAASGFTFSSYDMSWVRQ APGKGLEWVSTISSGGSYTY YLDISKGRFTISRDNKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARQ GLDYWGRTLVTVSSA (SEQ ID NO:174) CDR1 (SEQ ID NO:176) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:177) - SSGGSY CDR3 (SEQ ID NO:178) -	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSA SSSINYIYWYQQKPGQAPRLLIYL TSNLAGVTPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCLQWSSNPLTF GGGTKVEIKR (SEQ ID NO:175) CDR1 (SEQ ID NO:179) - SSINYIY CDR2 (SEQ ID NO:180) - LTNLAS CDR3 (SEQ ID NO:181) - LQWSSNPLT

[0170]

	QGLDY	
항-CD47 (WO 2011143624)	QVQLVQSGAEVKKPGASVK VSCKASGYTFTNYNMHWVR QAPGQRLEWMGTIYPGNDD TSYNQKFKDRVITADTSAS TAYMELSSLRSEDTAVYYCA RGGYRAMDYWGQGLVTV SS (SEQ ID NO:182) CDR1 (SEQ ID NO:184) - GYTFTNYNMH CDR2 (SEQ ID NO:185) - TIYPGNDDTSYNQKFKD CDR3 (SEQ ID NO:186) - GGYRAMDY	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRS SQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRFSGVPDFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQ GSHVPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:183) CDR1 (SEQ ID NO:187) - RSSQSIVYSNGNTYLG CDR2 (SEQ ID NO:188) - KVSNRFS CDR3 (SEQ ID NO:189) - FQGSHPYPT

[0171]

[0172]

중양 연관 항원 CD23에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:190으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:190

MEEGQYSEIEELPRRRCCRRGTQIVLLGLVTAALWAGLLTLLLWHWDTTQSLKQL
EERAARNVSQVSKNLESHGDMQAQKSQSTQISQEEELRAEQRLKSQDLELSWN
LNLGLQADLSSFKSQELNERNEASDLLERLREEVTKLRMELQVSSGFVCNTCPEKWIN
FQRKCYFYGKGTKQVWHARYACDDMEGQLVSIHSPPEQDFLTKHASHTGSWIGLR
NLDLKGFEIWDGSHVDYSNWPAGEPTSRSQGEDCVMMRGSGRWNDAFCDRKLG
AWVCDRLATCTPPASEGSAESMGPDSPDPDGRLPSPAPLHS

[0173]

[0174]

중양 연관 항원 CD40에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:191로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:191

MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTET
ECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQKGTSETDTICTCEEGWHCTSE
ACESCVLHRSCSPGFVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDL
VVQQAGTNKTDVVCQPQDRRLALVVIPIIFGILFAILLVLFIKKVAKKPTNKAPHPK
QEPQEINFDDLPGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

[0175]

[0176]

중양 연관 항원 CD70에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:192로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:192

MPEEGSGCSVRRRPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQAQQQLPLESLGWD
VAELQLNHTGPQQDPRLYWQGGPALGRSFLHGPGLDKGQLRIHRDGIYMVHIQVTL
AICSSTTASRHPTTLAVGICSPASRSISLLRLSFHQGCTIASQRLTPLARGDTLCTNLT
GTLLPSRNTDETFFGVQWVRP

[0177]

[0178]

중양 연관 항원 CD79a에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:193으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:193

MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPQCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPH
NSSNNANVTWWRVLHGNYTWPPFLGPGEDPNTLIQNVNKS HGGIYVCRVQEGN
ESYQQSCGYLRVRQPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFC AVVPGTLLLFKRWQ
NEKLGLDAGDEYEDENLYEGLNLDDCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP

[0179]

[0180]

종양 연관 항원 CD79b에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:194로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:194

MARLALSPVPSHWMVALLLLLSAEPVPAARSEDYRNPKGSACSRIWQSPRFIARKR
GFTVKMHCYMNASGNVSWLWKQEMDENPQQLKLEKGRMEESQNESLATLTIQGI
RFEDNGIYFCQKCNNTSEVYQGCGETELRVMGFSTLAQLKQRNTLKDGIIMIQTLII
LFIIVPIFLLLDKDDSKAGMEEDHTYEGLDIDQTATYEDIVTLRTGEVKWSVGEHPGQ
E

[0181]

[0182]

종양 연관 항원 CD80에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:195으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:195

MGHTRRQGTSPSKCPYLNFFQLLVLAGLSHFCSGVIHVTKEVKEVATLSCGHNVSV
ELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTY
ECVVLKYEKDAFKREHLAEVTL SVKADFP TSPISDFEIP TSNIRRIICSTSGGFPEPHLS
WLENGEELNAIN TTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNH SFMCLIKYGHLRVNQTFN
WNTTKQEHFPDNL LPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRCRERRRNERLRRESVRPV

[0183]

[0184]

종양 연관 항원 CRLF2에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:196으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:196

MGRVLVLLWGAAVFLGGWMALGQGGAAEGVQIQIHYFNLETVQVTWNASKYSRTN
LTFHYRFNGDEAYDQCTNYLLQEGHTSGCLLDAEQRDDILYFSIRNGTHPVFTASRW
MVYYLKPSSPKHVRFSWHQDAVTVTCSDLSYGDLLYEVQYRSPFDTEWQSKQENT
CNVTIEGLDAEKCYSFVVRVKAMEDVYGPDTYPSDWSEVTCWQRGEIRDACAETPT
PPKPKLSKFISSLAILLMVSLLLSLWKLWRVKKFLIPSVDPKSIFPGLFEIHQGNFQ
EWITDTQNV AHLHKMAGAEQESGPEEPLVVQLAKTEAESPRMLDPQTEEKEASGGS
LQLPHQPLQGGDVVTIGGFTFVMNDRSYVAL

[0185]

[0186]

대안적으로, 표 5는 조합되어 CD23 (루밀릭시맙), CD40 (다세투주맙, 셀리크렐루맙, 루카투무맙, 블레셀루맙), CD70 (보르세투주맙), CD79b (폴라투주맙), CD80 (갈릭시맙), 또는 CRLF2 (US20160046720)에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 5		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
루밀릭시맙	EVQLVESGGGLAKPGGSLRLSC AASGFRFTFNYYMDWVRQA PGQGLEWVSRISSSGDPWYA DSVKGRFTISRENANNTLFLQM NSLRAEDTAVYYCASLTTGSDS WGQGVLVTSS (SEQ ID NO:197) CDR1 (SEQ ID NO:199) - GFRFTFNYY CDR2 (SEQ ID NO:200) - SSSGDP CDR3 (SEQ ID NO:201) - LTTGSDS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQDIRYYLNWYQQKP GKAPKLLIYVASSLQSGVPS RFSGSGSGTEFTLVSSLQPE DFATYYCLQVYSTPRTFGQG TKVEIK (SEQ ID NO:198) CDR1(SEQ ID NO:202) - QDIRYYLN CDR2 (SEQ ID NO:203) - VASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:204) - LQVYSTPRT
다세투주맙	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGYSFTGYIHWVRQAPGK GLEWVARVIPNAGGTSYNQKF KGRFTLSVDNSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCAREGIYWWG QGTLVTSSA (SEQ ID NO:205) CDR1 (SEQ ID NO:207) - GYSFTGY CDR2 (SEQ ID NO:208) - IPNAGG CDR3 (SEQ ID NO:209) - EGIYW	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRSSQSLVHSNGNTFLHW YQQKPGKAPKLLIYTVSNRF SGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYFCSQTTHVPW TFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:206) CDR1 (SEQ ID NO:210) - QSLVHSNGNTFLH CDR2 (SEQ ID NO:211) - TVSNRFS CDR3 (SEQ ID NO:212) - SQTTHVPWT
셀리크렐루맙	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVIT

[0187]

	CKASGYTFTGYMHWRQAP GQGLEWMGWNPDSGGTNYA QKFQGRVTMTRDTSISTAYME LNRLRSDDTAVYYCARDQPLG YCTNGVCSYFDYWGGTGLVT VSSA (SEQ ID NO:213) CDR1 (SEQ ID NO:215) - GYTFTGY CDR2 (SEQ ID NO:216) - NPDSGG CDR3 (SEQ ID NO:217) - DQPLGYCTNGVCSYFDY	ITCRASQGIYSWLAWYQQK PGKAPNLLIYTASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQANIFPLTFGGG TKVEIKR (SEQ ID NO:214) CDR1 (SEQ ID NO:218) - QGIYSWLA CDR2 (SEQ ID NO:219) - TASTLQS CDR3 (SEQ ID NO:220) - QQANIFPLT
루카투무맵	QVQLVESGGGVVQGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYEESNRYHADS VKGRFTISRDNKITLYLQMNS LRTEDTAVYYCARDGGIAAPG PDYWGGTGLVTVSSA (SEQ ID NO:221) CDR1 (SEQ ID NO:223) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:224) - SYEESN CDR3 (SEQ ID NO:225) - DGGIAAPGPDY	DIVMTQSPLSLTVTPGEPASI SCRSSQSLLYSNGYNYLDW YLQKPGQSPQVLISLGSNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCMQARQTP FTFGPGTKVDIRR (SEQ ID NO:222) CDR1(SEQ ID NO:226) - QSLLYSNGYNYLD CDR2 (SEQ ID NO:227) - LGSNRAS CDR3 (SEQ ID NO:228) - MQARQTPFT
블레셀루맵 ASKP1240	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTLC AISGDSVSSNSATWNWIRQSPS RDLEWLGRYYRSKWYRDYV GSVKSRHINPDTSNNQFSLQLN SVTPEDTAIYYCTRAQWLGGD	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRAATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISLLEPE DFAVYYCQQRNFTFGPGTK

[0188]

	YPPYYYSMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:229) CDR1 (SEQ ID NO:231) - GDSVSSNSA CDR2 (SEQ ID NO:232) - YYRSKWY CDR3 (SEQ ID NO:233) - AQWLGGDYPYYYSMDV	VDIK (SEQ ID NO:230) CDR1 (SEQ ID NO:234) - QSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:235) - DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:236) - QQRSNT
보르세투주맵	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYFTFTNYGMNWRQAP GQGLKWMGWINTYTGEPTYA DAFKGRVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCARDYGDY GMDYWGQGTTVTVSSA (SEQ ID NO:237) CDR1 (SEQ ID NO:239) - GYTFTNY CDR2 (SEQ ID NO:240) - NTYTGE CDR3 (SEQ ID NO:241) - DYGDYGM DY	DIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCRASKSVSTSGYSFMHWY QKPGQPPKLLIYLASNLES GVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCQHSREVPW TFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:238) CDR1 (SEQ ID NO:242) - KSVSTSGYSFMH CDR2 (SEQ ID NO:243) - LASNLES CDR3 (SEQ ID NO:244) - QHSREVPWT
폴라투주맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGYTFSSYWIEWVRQAPGK GLEWIGEILPGGDTNYNEIFK GRATFSADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCTRRVPIRLDYW GQGTLLTVTVSSA (SEQ ID NO:245) CDR1 (SEQ ID NO:247) - GYTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:248) - LPGGGD	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCKASQSVDYEGDSFLNWX QKPGKAPKLLIYAASNLES GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSNEDPLT FGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:246) CDR1 (SEQ ID NO:250) - QSVDYEGDSFLN CDR2 (SEQ ID NO:251) - AASNLES

[0189]

	CDR3 (SEQ ID NO:249) - RVPIRLDY	CDR3 (SEQ ID NO:252) - QQSNEDPLT
갈락시맵	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTC AVSGGSISGGYGWGWIRQPPG KGLEWIGSFYSSSGNTYYNPSL KSQVTISTDTSKNQFSLKLNSM TAADTAVYYCVRDLFSVVG MVYNNWFDVWGPGLVTVSS A (SEQ ID NO:253) CDR1 (SEQ ID NO:255) - GGSISGGY CDR2 (SEQ ID NO:256) - YSSSGN CDR3 (SEQ ID NO:257) - DRLFSVVG MVYNNWFDV	ESALTQPPSVSGAPGQKVTIS CTGSTSNIGGYDLHWYQQL PGTAPKLLIYDINKRPSGISD RFSGSKSGTAASLAITGLQTE DEADYYCQSYDSSLNAQVF GGGTRLTVLG (SEQ ID NO:254) CDR1 (SEQ ID NO:258) - TSNIGGYDLH CDR2 (SEQ ID NO:259) - DINKRPS CDR3 (SEQ ID NO:260) - QSYDSSLNAQV
US20160046720	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFRSSAMHWVRQAPGK GLKWVSSVSGSGAGTYYADSV KGRFTISRDNPKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCVKEGGSRGFDY WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:261) CDR1 (SEQ ID NO:263) - GFTFRSS CDR2 (SEQ ID NO:264) - SVSGSGAGTYYADSVKG CDR3 (SEQ ID NO:265) - EGGSRGFDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQDISNYLAWFQQKP GKAPKSLIYTASSLQSGVPS KFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQYNLYPPTFGQ GTKVEIKR (SEQ ID NO:262) CDR1 (SEQ ID NO:266) - QDISNYLA CDR2 (SEQ ID NO:267) - YTASSLQSGVPSKFS CDR3 (SEQ ID NO:268) - QQYNLYPPT

[0190]

[0191]

종양 연관 항원 SLAMF7에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:269로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:269

MAGSPTCLTIYLWQLTGSAASGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNT
TPLVTIQPEGGTHVTQNRNRERVDVFDGGYSLKLSKLKKNDSGIYYVGIYSSSLQQPS
TQEYVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGTCVTNLTCCMEHGEEDVIYTWKALGQAA
NESHNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVS RNFS SPILARKLCEGAADDPDSSMVLL
CLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRERQEEYIEKKRVDICRETPNICPHSGENT EYDTIP
HTNRTILKEDPANTVYSTVEIPKKMENPHSLLTMPDTPRLFAYENVI

[0192]

[0193]

종양 연관 항원 CD38에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:270으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:270

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSLVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPGTT
KRFPETVLARCVKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLG
TQTVPCNKILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINY
QSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVE
VHNLQPEKVQTLAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIIKRNIQFCKNIYRPDKFL
QCVKNPEDSSCTSEI

[0194]

[0195]

중양 연관 항원 CD138에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:271로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:271

MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAGALQDIT
LSQQTPTWKDTQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKGEAEVVLPEVEPGLT
AREQEATPRPRETTQLPTTHLASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQ
ADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDR
RNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMPLYRMKKKDEG
SYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA

[0196]

[0197]

대안적으로, 표 6은 조합되어 SLAMF7 (엘로투주맵, 아진톡시주맵), CD138 (인다톡시맵), 또는 CD38 (다라투무맵, MOR202)에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 펩티드 서열을 열거한다.

표 6		
클론	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
엘로투주맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINPDSSTINYAPS LKDKFIISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARPDGNYW YFDVWGQGTLVTVSSA (SEQ ID NO:272) CDR1 (SEQ ID NO:274) - GFDFSRY CDR2 (SEQ ID NO:275) - NPDSST CDR3 (SEQ ID NO:276) - PDGNYWYFDV	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC KASQDVGI(A)VAWYQQKPGKVP KLLIYWASTRHTGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQ QYSSYPYTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:273) CDR1(SEQ ID NO:277) - QDVGI(A)A CDR2 (SEQ ID NO:278) - WASTRHT CDR3 (SEQ ID NO:279) - QQYSSYPYT
아진톡시주맵	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDYYMAWVRQAP GKGLEWVASINYDGSSTYYV DSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDRGY YFDYWGQGTTVTVSSA (SEQ ID NO:280) CDR1 (SEQ ID NO:282) - GFTFSDYYMA CDR2 (SEQ ID NO:283) - SINYDGSSTYYVDSVKGRFTIS RDNA CDR3 (SEQ ID NO:284) - DRGYFDY	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISC RSSQSLVHSNGNTYLHWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYFCSQSTHVPPFTFGGGTKVEI KR (SEQ ID NO:281) CDR1 (SEQ ID NO:285) - CRSSQSLVHSNGNTYLH CDR2 (SEQ ID NO:286) - KVSNRFS CDR3 (SEQ ID NO:287) - SQSTHVPPFT

[0198]

인다톡시맵	QVQLQQSGSELMMPGASVKIS CKATGYTFSNYWIEWVKQRP GHGLEWIGEILPGTGRTIYNEK FKGKATFTADISSNTVQMQLS SLTSEDSAVYYCARRDYYGNF YYAMDYWGQGTSTVTVSSA (SEQ ID NO:288) CDR1 (SEQ ID NO:290) - GYTFSNY CDR2 (SEQ ID NO:291) - LPGTGR CDR3 (SEQ ID NO:292) - RDYYGNFYAMDY	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISC SASQGINNYLNWYQKPDGTV ELLIYYTSTLQSGVPSRFSGSGS GTDYSLTISNLEPEDIGTYYCQQ YSKLPRTFGGGTKLEIKR (SEQ ID NO:289) CDR1(SEQ ID NO:293) - QGINNYLN CDR2 (SEQ ID NO:294) - YTSTLQS CDR3 (SEQ ID NO:295) - QQYSKLPRT
다라투무맵	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAVSGFTFNSFAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGGTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCAKDKIL WFGEPVFDYWGQGT LTVVSS A (SEQ ID NO:296) CDR1 (SEQ ID NO:298) - GFTFNSF CDR2 (SEQ ID NO:299) - SGSGGG CDR3 (SEQ ID NO:300) - DKILWFGEPVFDY	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLAWYQKPGQAP RLLIYDASN RATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSEPEDFAVYYCQQ RSNWPPTFGGQTKVEIKR (SEQ ID NO:297) CDR1 (SEQ ID NO:301) - QSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:302) - DASN RAT CDR3 (SEQ ID NO:303) - QQRSNWPPT
MOR202	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYYMNWVRQAP GKGLEWVSGISGDPSTYYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQM	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCS GDNLRHYYWWYQKPGQAPV LVIYGDSKRPSGIPERFSGSNSG NTATLTISGTQAEDEADYYCQT

[0199]

NSLRAEDTAVYYCARDLPLV YTGFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:304)	YTGGASLVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO:305)
CDR1 (SEQ ID NO:306) - GFTFSSYYMN	CDR1 (SEQ ID NO:309) - SGDNLRHYYW
CDR2 (SEQ ID NO:307) - GISGDPSTNTYYADSVKGRFTIS RDNS	CDR2 (SEQ ID NO:310) - GDSKRPS
CDR3 (SEQ ID NO:308) - DLPLVYTGFAY	CDR3 (SEQ ID NO:311) - QTYTGGASLV

[0200]

[0201]

종양 연관 항원 TRBC1에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:312로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:312

EDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVS
TDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDR
AKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLVMA
MVKRKDF

[0202]

[0203]

종양 연관 항원 TRBC2에 결합할 수 있는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:313으로 정의되는 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:313

DLKNVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST
DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRA
KPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLVLMAM
VKRKDSRG

[0204]

[0205]

상기한 종양 연관 항원에 결합하는 항원-결합 부위는 각각의 항원의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다. 예를 들어, LILRB2에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:314에 의해 정의되는 LILRB2의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:314

MTPIVTVLICLGLSLGPRTHVQTGTIPKPTLWAEPSVITQGSPTLSCQGSLEAQEYR
LYREKKSASWITRIRPELVKNGQFHIPSITWEHTGRYGCQYYSRARWSELSDPLVLV
MTGAYPKPTLSAQSPVVTSGGRVTLQCESQVAFGGFILCKEKEEHPQCLNSQPHA
RGSSRAIFSVPVSPNRRWSHRCYGYDLNSPYVWSSPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQP
GPVVAPGESLTLQCVSDVGYDRFVLYKEGERDLRQLPGRQPQAGLSQANFTLGPVS
RSYGGQYRCYGAHNLSSECSAPSDPLDILITGQIRGTPFISVQPGPTVASGENVTLLCQ
SWRQFHTFLLTKAGAADAPLRLRSIHEYPKYQAEFPMSPVTSAHAGTYRCYGSLNSD
PYLLSHPSEPLELVVSGPSMGSSPPPTGPISTPAGPEDQPLTPTGSDPQSGLGRHLGVVI
GILVAVVLLLLLLLLLFLILRHRRQGHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWR
SSPAADAQEENLYAAVKDTQPEDGVEMDTRAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRRKATE
PPPSQEREPPAEPSIYATLAIH

[0206]

[0207]

LILRB1에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:315에 의해 정의되는 LILRB1의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:315

MTPILTVLICLGLSLGPRTHVQAGHLPKPTLWAEPGSVITQGSPTLRCQGGQETQEY
RLYREKKTALWITRIPQELVKKGQFPIPSITWEHAGRYRCYYGSDTAGRSESSDPLEL
VVTGAYIKPTLSAQSPVNVSGGNVILQCDSQVAFDGFSLCKEGEDHPQCLNSQPH
ARGSSRAIFSVGPVSPSRWWYRCYAYDSNSPYEWSLPSDLLELLVLGVSKKPSLSV
QPGPIVAPEETLTLCQGSADAGYNRFVLYKDGERDFQLAGAQPQAGLSQANFTLGPV
SRSYGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLDILIAGQFYDRVSLSVQPGPTVASGENVTL
LCQSQGWMTFLLTKEGAADDPWRLRSTYQSQKYQAEFPMGPVTSAHAGTYRCYG
SQSSKPYLLTHPSDPLELVVSGPSGGPSSPTTGPTSTSGPEDQPLTPTGSDPQSGLGRH
LGVVIGILVAVILLLLLLLLLLLFLILRHRQKGHWSTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRG
LQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGVEMDTRSPHDEDPQAVTYAEVKHSRPR
REMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRREATE
PPPSQEGPSPAVPSIYATLAIH

[0208]

[0209]

LILRB3에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:316에 의해 정의되는 LILRB3의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:316

MTPALTALLCLGLSLGPRTRVQAGFPKPTLWAEPGSVISWGSPTIWCQGSQEAQE
YRLHKEGSPEPLDRNNPLEPKNKARFSIPSMTEHHAGRYRCHYYSSAGWSEPSDPLE
MVMTGAYSKPTLSALPSPVVASGGNMTLRCGSQKGYHHFVLMKEGEHQLPRTLDS
QQLHSRGFQALFPVGPVTPSHRWFTCYYYYTNTPWVWSHPSDPLEILPSGVSRKPS
LLTLQGPVLAPGQSLTLQCGSDVGYNRFVLYKEGERDFLQRPQGPQAGLSQANFT
LGPVSPSNGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLNLMAGQIYDTVSLSAQPGPTVASGE
NVTLLCQSWWQFDTFLLTKEGAHPPRLRLSMYGAHKYQAEFPMSPVTSAHAGTY
RCYGSYSSNPHLLSHPSEPLELVVSGHSGGSSLPPTGPPSTPGLGRYLEVLIGVSAFV
LLLFLLLFLLLRQRHSHKRTSDQRKTDQRPAGAAETEPKDRGLLRSSPAADVQE
ENLYAAVKDTQSEDRVELDSQSPHDEDPQAVTYAPVKHSSPRREMASPPSSLSGEFL
DTKDRQVEEDRQMDTEAAASEASQDVTYAQLHSLTLRRKATEPPPSQEGEPPEPSI
YATLAIH

[0210]

[0211]

LILRB4에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:317에 의해 정의되는 LILRB4의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:317

MIPTFTALLCLGLSLGPRTHMQAGPLPKPTLWAEPGSVISWGNSTIWCQGTLEARE
YRLDKEESPAPWDRQNPLEPKNKARFSIPSMTEYAGRYRCYRSPVGSQPSDPLE
LVMTGAYSKPTLSALPSPLVTSGKSVTLQCQRSPMDTFLLIKERAHPLLHLRSEHG
AQHQAEFPMSPVTSVHGGTYRCFSSHGFSHYLLSHPSDPLELIVSGSLEDPRPSPTRS
VSTAAGPEDQPLMPTGSPHSGLRRHWEVLIGVLVVSILLSSLLFLLQHWQGKH
RTLAQRQADFQRPAGAAEPEPKDGGLQRRSSPAADVQGENFCAAVKNTQPEDGVE
MDTRQSPHDEDPQAVTYAKVKHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDT
EAAASEAPQDVTYAQLHSFTLRQKATEPPPSQEGASPAEPSVYATLAIH

[0212]

[0213]

LILRB5에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:318에 의해 정의되는 LILRB5의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:318

MTLTLSVLICLGLSVGPRTCVQAGTLPKPTLWAEPASVIARGKPVTLWCQGPLETEE
YRLDKEGLPWARKRQNPLEPGAKAKFHIPSTVYDSAGRYRCYYETPAGWSEPSDPL
ELVATGFYAEPTLLALPSPVVASGGNVTLCQDLDGLTFVLVEEEQKLPRTLYSQK
LPKGPSQALFPVGPVTPSCRWRFRYYYYYRKNPQVWSNPSDLLEILVPGVSRKPSLLI
PQGSVVARGGSLTLQCRSDVGYDIFVLYKEGEHDLVQSGSQGPQAGLSQANFTLGP
VSRSHGGQYRCYGAHNLSPRWSAPSDPLDILIAGLIPDIPALSVQPGPKVASGENVTL
LCQSWHQIDTFFLTKEGAHPPCLCKSKYQSYRHQAEFSMPVTSAQGGTYRCYSAI
RSYPYLLSSPSYPQELVVSGPSGDPSPSTGPTPTGPDQPLTPTGLDPQSGLGRHLG
VVTGVSVAFLVLLFLLFLLLRHRHQSKHRTSAHFYRPAGAAGPEPKDQGLQKRASP
VADIQEEILNAAVKDTQPKDGVEMDARAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRREATEPPPS
QEREPPAEPSIYAPLAIH

[0214]

[0215]

LILRA1에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:319에 의해 정의되는 LILRA1의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:319

MTPIVTVLICLRLSLGPRTHVQAGTLPKPTLWAEPGSVITQGSPVTLWCQGILETQEY
RLYREKKTAPWITRIPQEIVKKGQFPIPSITWEHTGRYRCFYGSHTAGWSEPSDPLELV
VTGAYIKPTLSALPSPVVTSGGNVTLHCVSQVAFGSFILCKEGEDEHPQCLNSQPRTH
GWSRAIFSVGPVSPRRWSYRCYAYDSNSPHVWVSLPSDLLELLVLGVSKKPSLSVQP
GPIVAPGESLTLCVSDVSYDRFVLYKEGERDFLQLPQPQAGLSQANFTLGPVSR
YGGQYRCSGAYNLSSEWSAPSDPLDILIAQGFRGRPFISVHPGPTVASGENVTLLCQS
WGPFHFTLLTKAGAADAPLRLRSIHEYPKYQAEFPMSPVTSAHSGTYRCYGSLSNP
YLLSHPSDSLELMVSGAAETLSPPQNKSDSKAGAANTLSPSQNKTASHPQDYTVENL
IRMGIAGLVLVVLGILLFEAQHSQRSL

[0216]

[0217]

LILRA2에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:320에 의해 정의되는 LILRA2의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:320

MTPILTVLICLGLSLGPRTHVQAGHLPKPTLWAEPGSVIIQGSPTLRCQGSLSQAEY
HLYRENKSASWVRRIQEPGKNGQFPIPSITWEHAGRYHCQYSHNHSSEYSDPLELV
VTGAYSKPTLSALPSPVVTLLGGNVTLQCVSQAFAFDGFIKCEGEDEHPQRLNSHSHA
RGWSWAIFSVGPVSPRRWSYRCYAYDSNSPYVWVSLPSDLLELLVPGVSKKPSLSVQ
PGPMVAPGESLTLCVSDVGYDRFVLYKEGERDFLQRPQAGLSQANFTLGPV
SPSHGGQYRCYSAHNSSEWSAPSDPLDILITGQFYDRPSLSVQPVPTVAPGKNVTLL
CQSRGQFHFTLLTKEGAGHPPLHLRSEHQAQQNQAEFRMGPTSAHVGTYRCYSSL
SSNPYLLSLPSDPLELVVSEAAETLSPSQNKTDSTTSLGQHPQDYTVENLIRMGVAG
LVLVVLGILLFEAQHSQRSLQDAAGR

[0218]

[0219]

LILRA3에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:321에 의해 정의되는 LILRA3의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:321

MTPILTVLICLGLSLDPRTHVQAGPLPKPTLWAEPGSVITQGSPVTLRCQGSLETQEY
HLYREKKTALWITRIPQELVKKGQFPIPSITWEHAGRYCCYGSHTAGLSESSDPLELV
VTGAYSKPTLSALPSPVVTSGGNVTIQCDVQAFAFDGFIKCEGEDEHPQCLNSHSHAR
GSSRAIFSVGPVSPRRWSYRCYGYDSRAPYVWVSLPSDLLGLLVPGVSKKPSLSVQP
GPVVAPGEKLTFCQGSADGYDRFVLYKEWGRDFLQRPGRQPQAGLSQANFTLGPVS
RSYGGQYTCGAYNLSSEWSAPSDPLDILITGQIRARPFLSVRPGPTVASGENVTLLC
QSQGGMHTFLLTKEGAADSPLRLKSKRQSHKYQAEFPMSPVTSAHAGTYRCYGSLS
SNPYLLTHPSDPLELVVSGAAETLSPPQNKSDSKAGE

[0220]

[0221]

LILRA4에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:322에 의해 정의되는 LILRA4의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:322

MTLILTSLLFFGLSLGPRTRVQAEENLPKPIWAEPGPVITWHNPVTIWCQGTLEAQGY
RLDKEGNSMSRHILKTLESENKVKLSIPSMWWEHAGRYHCYQSPAGWSEPSDPLE
LVVTAYSRPTLSALPSPVVTSGVNVTLRCASRLGLGRFTLIEEGDHRLSWTLNSHQH
NHGKFQALFPMGPLTFSNRGTFRCYGYENNTPYVWSEPSDPLQLLVSGVSRKPSLLT
LQGPVVTGENLTLCQGSVDGYIRYTYLYKEGADGLPQRPGRQPQAGLSQANFTLSPV
SRSYGGQYRCYGAHNVSSEWSAPSDPLDILIAQGISDRPSLSVQPGPTVTSGEKVTL
CQSWDPMFTFLLTKEGAHPPLRLRSMYGAHKYQAEFPMSPVTSAHAGTYRCYGS
SSNPYLLSHPSDPLELVVSGATETLNPAQKKSDSKTAPHLQDYTVENLIRMGVAGLV
LLFLGILLFEAQHSQRSPPRCSQEANSRKDNAPFRVVEPWEQI

[0222]

[0223]

LILRA5에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:323에 의해 정의되는 LILRA5의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:323

MAPWSPSAQLQPVGGDAVSPALMVLLCLGLSLGPRTHVQAGNLSKATLWAEPGS
VISRGNSTVIRCQGTLEAQEYRLVKEGSPEPQDTQNPKEPKNKARFSIPSMTEHHAGR
YRCYYSPAGWSEPSDPLELVVTGFYNKPTLSALPSPVVTSGENVTLQCGSRLRFDR
FILTEEGDHKLSWTLDSQLTPSGQFQALFPVGPVTPSHRWMLRCYGSRRHILQVWSE
PSDLLEIPVSGAADNLSPSQNKSDSGTASHLQDYAVENLIRMGMMAGLILVVLGILIFQ
DWHSQRSPQAAAGR

[0224]

[0225]

LILRA6에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:324에 의해 정의되는 LILRA6의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:324

MTPALTALLCLGLSLGPRTRVQAGFPKPTLWAEPGSVISWGSPVTIWCQGSLEAQE
YQLDKEGSPEPLDRNNPLEPKNKARFSIPSMQHHAGRYRCHYYSSAGWSEPSDPLE
LVMTGFYNKPTLSALPSPVVASGGNMTLRCGSQKGYHHFVLMKEGEHQLPRTLDSQ
QLHSGGFQALFPVGPVTPSHRWRFCTCYYYTNTPRVWSHPSDPLEILPSGVSRKPSLL
TLQGPVLAPGQSLTLQCGSDVGYDRFVLYKEGERDFLQRPQQPQAGLSQANFTLG
PVSPSHGGQYRCYGAHNLSSEWSAPSDPLNILMAGQIYDTVSLSAQPGPTVASGENV
TLLCQSRGYFDTFLLTKEGAHPLRLRSMYGAHKYQAEFPMSPVTSAHAGTYRCY
GSYSSNPHELLSFPSEPLELMVSGHSGGSSLPTGPPSTPASHAKDYTVENLIRMGMMAG
LVLVFLGILLFEAQHSQRNPQDAAGR

[0226]

[0227]

표 7은 그 자체로 또는 경쇄 가변 도메인과 조합되어 각각의 T_{reg} 연관 항원에 결합할 수 있는 중쇄 가변 도메인의 펩티드 서열의 예를 열거한다.

표 7		
실시예*	중쇄 가변 도메인 아미노산 서열	경쇄 가변 도메인 아미노산 서열
항-CD7 (US20170226204A1)	MDVQLQESGGGSVQAGGSLR LSCPASGYTFSHYCMGWNQR APGKEREEVATIDTDDTPTYA DSVMGRFTISRDNANNALYL QMNDLKPEDTSMYYCAIWM KLRGSCHDRRLEVRGQGTQV TVSIN (SEQ ID NO:325) CDR1 (SEQ ID NO:326) - GYTFSHYCM CDR2 (SEQ ID NO:327) - TIDTDDTPT CDR3 (SEQ ID NO:328) - AIWMKLRGSCHDRRLE	
항-CD7 (US20170226204A1)	MDVQLQESGGGSVQAGGSLR LSCAASGYTHSSYCMAWFRQ APGREREGVASIDSDGTTSYA DSVKGRFTISQDNAKNTLYL QMNSLKPEDTAMYYCAARF GPMGCVDLSTLSFGHWGQGT QVTVSIT (SEQ ID NO:329) CDR1 (SEQ ID NO:330) - GYTHSSYCM CDR2 (SEQ ID NO:331) - SIDSDGTTS CDR3 (SEQ ID NO:332) -	

[0228]

	AARFGPMGCVDLSTLSFGH	
항-CTLA4 (이펠리무맵)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYTMHWVRQA PGKGLEWVTFISYDGNKYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAIYYCARTGW LGPFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:333) CDR1 (SEQ ID NO:335) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:336) - SYDGNN CDR3 (SEQ ID NO:337) - TGWLGPFDY	EIVLTQSPGTLSPGERATL SCRASQSVGSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGAFSRATGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPWTFG QGTKVEIK (SEQ ID NO:334) CDR1 (SEQ ID NO:338) - QSVGSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:339) - GAFSRAT CDR3 (SEQ ID NO:340) - QQYGSSPWT
항-CTLA4 (트레멜리무맵)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAVIWDGSKNY YADSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDP RGATLYYYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSNFG TQTYTCNVDPKPSNTKVDKT VERKCCVECPPCAPPVAGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNST FRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISK KGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVE	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSINSYLDWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFATYYCQYYSTPFTFGP GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKSTYLSST LTLKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:342) CDR1 (SEQ ID NO:346) - QSINSYLD CDR2 (SEQ ID NO:347) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:348) - QQYYSTPFT

[0229]

	WESNGQPENNYKTTPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:341) CDR1 (SEQ ID NO:343) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:344) - WYDGSN CDR3 (SEQ ID NO:345) - DPRGATLYYYYYGMDV	
항-CX3CR1 (WO2013130381A1)	EVQLVESGGGSVQAGESLRL SCAASGSIFSSNAMA WYRQA PGKQRDLVAGINSVGITKYA DSVKGRFTISRDNKNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCTSDPR RGWDTRYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:349) CDR1 (SEQ ID NO:350) - GSIFSSNAMA CDR2 (SEQ ID NO:351) - AINSVGVTK CDR3 (SEQ ID NO:352) - DPRRGWDTRY	
항-CX3CR1 (WO2013130381A1)	VQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGSIFSSTAMA WYRQAP GKRRDLVA AISSVGVTKYAD SVKGRFTISRDNKNTVYLQ MNSLRPEDTAVYYCTSDPRR GWDTRYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:353) CDR1 (SEQ ID NO:354) - GSIFSSTAMA	

[0230]

	CDR2 (SEQ ID NO:356) - AISSVGVTK CDR3 (SEQ ID NO:357) - DPRRGWDTRY	
항-ENTPD1 (WO2016073845A1)	EVQLVESGGDLVKPGGSLKL SCAAGFTFSRYGMSWVRQT PDKRLEWVATITSGGIYTYYP DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MSSLKSEETAMYYCARHGQF GDYYGMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:358) CDR1 (SEQ ID NO:360) - GFTFSRYGMS CDR2 (SEQ ID NO:361) - TITSGGIYTYYPDSVKG CDR3 (SEQ ID NO:362) - HGQFGDYYGMDY	DVVMQTQPLSLPVSLGDQA SISCRSSQSLHNSNGNTYLH WYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDLGVYFCSQSTH VPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:359) CDR1 (SEQ ID NO:363) - RSSQSLHNSNGNTYLH CDR2 (SEQ ID NO:364) - KVSNRFS CDR3 (SEQ ID NO:365) - SQSTHVPYT
항-ENTPD1 (WO2017157948A1)	QVQLVQSGSELKKPGASVKV SCKASGYTFTHYGMNWVRQ APGQGLKWMGWINTYTGE P TYADDFKGRFVSLDTSVSTA YLQISSLKAEDTAVYYCARR RYEGNYVFYYFDYWGQGT T VTVSS (SEQ ID NO:366) CDR1 (SEQ ID NO:368) - GYTFTHYG CDR2 (SEQ ID NO:369) - NTYTGE P CDR3 (SEQ ID NO:370) - ARRRYEGNYVFYYFDY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASENIYSYFSWYQQK P GKAPKLLIYAKTLAEGVPS R FSGSGSGTDFTLTISSLQPE D FATYYCQHHYVTPYTFGG G GTKVEIK (SEQ ID NO:367) CDR1 (SEQ ID NO:371) - RASENIYSYFS CDR2 (SEQ ID NO:372) - TAKTLAE CDR3 (SEQ ID NO:373) - QHHYVTPYT
항-HAVCR2 (WO2016161270A1)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAAASGFTFSYDMSWVRQA PGKGLDWVSTISGGGTYYTY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSIIRYLNWYHQK P GKAPKLLIYGASTLQSGVPS

[0231]

	QDSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCASMD YWQGQTTTVTVSSA (SEQ ID NO:374) CDR1 (SEQ ID NO:376) - SGFTFSSYD CDR2 (SEQ ID NO:377) - SGGGTYT CDR3 (SEQ ID NO:378) - ASMDY	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYCQQSHSAPLTFGG GTKVEIKR (SEQ ID NO:375) CDR1 (SEQ ID NO:379) - RASQSIRRYLN CDR2 (SEQ ID NO:380) - GASTLQS CDR3 (SEQ ID NO:381) - QQSHSAPLT
항-HAVCR2 (US20170190777A1)	QVQLQQPGAELVKPGASVK MSCKASGYTFTSYNMHWIKQ TPGQGLEWIGDIYPGNGDTSY NQKFKGKATLTADKSSSTVY MQLSSLTSEDSAVYYCARVG GAFPM DYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:382) CDR1 (SEQ ID NO:384) - SYNMH CDR2 (SEQ ID NO:385) - DIYPGNGDTSYNQKFKG CDR3 (SEQ ID NO:386) - VGGAFPM DY	DIVLTQSPASLAVSLGQRAT ISCRASESVEYYGTSLMQW YQQKPGQPPKLLIYAASN V ESGVPARFSGSGSGTDFSLN IHPVEEDDIAIYFCQQSRKD PSTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:383) CDR1 (SEQ ID NO:387) - RASESVEYYGTSLMQ CDR2 (SEQ ID NO:388) - AASNVES CDR3 (SEQ ID NO:389) - QQSRKDPST
항-PDCD1LG2 (US20160137731A1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGYTMHWVRQ APGQGLEWIGYINPRSGYTEY NQKFKDRITLTADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARPW FAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:390) CDR1 (SEQ ID NO:392) - GYTFTGYT CDR2 (SEQ ID NO:393) -	DIVMTQSPAFLSVTPGEKVT ITCKSSQSLLNSGNQKNYLT WYQQKPGQPPKLLIYWAST RESGV PDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQNDY SYPLTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:391) CDR1 (SEQ ID NO:395) - KSSQSLLNSGNQKNYLT CDR2 (SEQ ID NO:396) -

[0232]

	NPRSGYT CDR3 (SEQ ID NO:394) - ARPWFAAY	WASTRES CDR3 (SEQ ID NO:397) - QNDYSYPLT
항-PDCD1LG2 (WO2017053250A1)	MNFGSLIFLALILKGVQCEV QLVESGGDLVKSGGSLKLS AASGFIFSSFGMSWVRQTPDK RLEWVATISSGGRNIYYLDSV KGRFTISRDNVKNILYLQMSG LKSEDSAMYCAREGHYALD YCGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:398) CDR1 (SEQ ID NO:400) - SFGMS CDR2 (SEQ ID NO:401) - TISSGGRNIYYLDSVKG CDR3 (SEQ ID NO:402) - EGHYALDY	DIVMTQSPSSLATSVGQRVT MSCKSSQNLLYSTDQKNYL AWFQQKPGQSPKLLLYFASI RESGVPDRFIGSGSGTDFTL TISSVQAEDLADYFCQQHY NTPPTFGGGTRLEIK (SEQ ID NO:399) CDR1 (SEQ ID NO:403) - KSSQNLLYSTDQKNYLA CDR2 (SEQ ID NO:404) - FASIRES CDR3 (SEQ ID NO:405) - QQHYNTPT
항-TIGIT (US20170088613A1)	EVQLVQSGSDLKKPGASVRV SCKASGYTFTSYPMNWVRQA PGHGLEWMGWINTNTGNPT YVQGFTGRFVFLDTSVNTA YLQISSLKAEDTAVYFCARTG GHTYDSYAFDVWGQGMVT VSS (SEQ ID NO:406) CDR1 (SEQ ID NO:408) - SYPMN CDR2 (SEQ ID NO:409) - WINTNTGNPTYVQGFTG CDR3 (SEQ ID NO:410) - TGGHTYDSYAFDV	DIQLTQSPTFLSASVGDRVTI TCRASQVISSSLAWYQQNP GKAPKLLIYAASLTQSGVPS RFGSGSGTEFTLTISLQPE DFVTYYCQHLHGYPNFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO:407) CDR1 (SEQ ID NO:411) - RASQVISSSLA CDR2 (SEQ ID NO:412) - AASLTQS CDR3 (SEQ ID NO:413) - QHLHGYPN
항-TIGIT (US20160376365A1)	DVQLQESGPGLVKPSQSLST CTVTGYSITSDYAWNWRQF PGNKLEWMGYISYSGSTSYN	DIVMTQSHKFMSTSVGDRV SITCKASQDVSTAVAWYQQ KPGQSPKLLIYSASYRYTGV

[0233]

	PSLRSRISITRDTSKNQFFLQL NSVTTEDTATYYCARRQVGL GFAYWGQGTLLTVVSS (SEQ ID NO:414) CDR1 (SEQ ID NO:416) - TSDYAWN CDR2 (SEQ ID NO:417) - YISYSGSTSYNPSLRS CDR3 (SEQ ID NO:418) - ARRQVGLGFAY	PDRFTGSGSGTDFTFTISSVQ AEDLAVYYCQQHYSTPWTF G (SEQ ID NO:415) CDR1 (SEQ ID NO:419) - KASQDVSTAVA CDR2 (SEQ ID NO:420) - SASYRYT CDR3 (SEQ ID NO:421) - QQHYSTP
항-TNFRSF4 (포갈리주맵)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDSYMSWVRQA PGQGLEWIGDMYPDNGDSSY NQKFRERVITRDTSTSTAYL ELSSLRSED TAVYYCVLAPR WYFSVWGQGTLLTVVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFPYSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:422)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLRSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQP EDFATYYCQQGHTLPPTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:423) CDR1 (SEQ ID NO:427) - RASQDISNYLN CDR2 (SEQ ID NO:428) - TSRLRS CDR3 (SEQ ID NO:429) - QQGHTLPPT

[0234]

	CDR1 (SEQ ID NO:424) - GYTFTDSY CDR2 (SEQ ID NO:425) - DNGDS CDR3 (SEQ ID NO:426) - VLAPRWYFSV	
항-TNFRSF4 (타블릭시주맵)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTL CAVYGGSFSSGYWNWIRKHP GKGLEYIGYISYNGITYHNPS LKSRTINRDTSKNQYSLQLN SVTPEDTAVYYCARYKYDYD GGHAMDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHNKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO:430) CDR1 (SEQ ID NO:432) - GGSFSSGY	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSKLSHSGVP SRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYCQQGSALPWTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSTYSL STLTLSKADYEEKHKVYACE VTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:431) CDR1 (SEQ ID NO:435) - RASQDISNYLN CDR2 (SEQ ID NO:436) - TSKLH CDR3 (SEQ ID NO:437) - QQGSALPWT

[0235]

	CDR2 (SEQ ID NO:433) - SYNGITYH CDR3 (SEQ ID NO:434) - ARYKYDYDGGHAMDY	
항-TNFRSF8 (브렌톡시맙 베도틴)	QIQLQQSGPEVVKPGASVKIS CKASGYTFTDYYITWVKQKP GQGLEWIGWIYPGSGNTKYN EKFKGKATLTVDTSSTAFM QLSSLTSEDNAVYFCANYGN YWFAYWGQGTQVTVSAAST KGPSVFLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTWSNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:438) CDR1 (SEQ ID NO:440) - GYTFTDYY CDR2 (SEQ ID NO:441) - YPGSGNT CDR3 (SEQ ID NO:442) -	DIVLTQSPASLAVSLGQRAT ISCKASQSVDFDGD SYMNW YQQKPGQPPKVLIIAASNL ESGIPARFSGSGGTDFTLNI HPVEEEDAATYYCQQSNE PWTFGGGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:439) CDR1 (SEQ ID NO:443) - KASQSVDFDGD SYMN CDR2 (SEQ ID NO:444) - AASNLES CDR3 (SEQ ID NO:445) - QQSNEDPWT

[0236]

	ANYGNYWFAY	
항-TNFRSF8 (US20100239571A1)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTDYYITWVRQA PGQGLEWMGWIYPGSGNTK YNEKFKGRVTMTVDTISTA YMELSRLRSDDTAVYFCANY GNYWFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:446) CDR1 (SEQ ID NO:448) - GYTFTDYY CDR2 (SEQ ID NO:449) - YPGSGNT CDR3 (SEQ ID NO:450) - ANYGNYWFAY	DIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCKASQSVDFDGD SYMN WYQQKPGQPPKLLIYAASN LESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCQSN EDPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:447) CDR1 (SEQ ID NO:451) - KASQSVDFDGD SYMN CDR2 (SEQ ID NO:452) - AASNLES CDR3 (SEQ ID NO:453) - QQSNEDPWT
항-TNFRSF9 (우렐루맵)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSL TCAVYGGSFSGYYWSWIRQS PEKGLEWIGEINHGGYVTYNP SLESRTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDYGP NYDWYFDLWGRGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYYCQQRSNWPPALTF CGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:455) CDR1 (SEQ ID NO:459) - RASQSVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:460) - DASNRATGI CDR3 (SEQ ID NO:461) -

[0237]

	KGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:454) CDR1 (SEQ ID NO:456) - GGSFSGYY CDR2 (SEQ ID NO:457) - NHGGYV CDR3 (SEQ ID NO:458) - ARDYGPGNYDWYFDL	QQRSNWPPALT
항-TNFRSF9 (우토릴루탐)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRIS CKGSGYSFSTYWISWVRQMP GKGLEWMGKIYPGDSYTNYS PSFQQQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCARGYGI FDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVRKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPA PIEKTISKTKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPMLDSGDSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSVMHEAL	SYELTQPPSVSVSPGQTASIT CSGDNIGDQYAHWYQQKP GQSPVLVIYQDKNRPSGPIE RFGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCATYTGFGLA VFGGGTKLTVLGQPKAAP VTLFPPSSEELQANKATLV LISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS (SEQ ID NO:463) CDR1 (SEQ ID NO:467) - SGDNIGDQYAH CDR2 (SEQ ID NO:468) - QDKNRPS CDR3 (SEQ ID NO:469) - ATYTGFGLAV

[0238]

	HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:462) CDR1 (SEQ ID NO:464) - GYSFSTYW CDR2 (SEQ ID NO:465) - YPGDSYT CDR3 (SEQ ID NO:466) - ARGYGIFDY	
항-NST5 (올레클루맵)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYAYSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGRITYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARLGY GRVDEWGRGTLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTWSNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPKPAPEFEGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:470)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTI SCSGSLSNIGRNPVNWYQQ LPGTAPKLLIYLDNLRLSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGL QSEDEADYYCATWDDSHP GWTFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTV PTECS (SEQ ID NO:471) CDR1 (SEQ ID NO:475) - SGSLSNIGRNPVN CDR2 (SEQ ID NO:476) - LDNLRLS CDR3 (SEQ ID NO:477) - ATWDDSHPGWT

[0239]

	CDR1 (SEQ ID NO:472) - GFTFSSYA CDR2 (SEQ ID NO:473) - SGSGGRT CDR3 (SEQ ID NO:474) - ARLG YGRVDE	
항-NST5 (US20170253665A1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSNYGMHWVRQ APGKGLEWVAVILYDGSNKY YPDSVKGRFTISRDN SKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARG GSSWYPDSFDIWGQGTMTV SS (SEQ ID NO:478) CDR1 (SEQ ID NO:480) - NYGMH CDR2 (SEQ ID NO:481) - VILYDGSNKYYPDSVK CDR3 (SEQ ID NO:482) - GGSSWYPDSFDI	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQGVSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYDASNRATGIPA RFSGSGPGTDFTLTISSEPE DFAVYYCQQRSNWHLTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO:479) CDR1 (SEQ ID NO:483) - RASQGVSSYLA CDR2 (SEQ ID NO:484) - DASNRAT CDR3 (SEQ ID NO:485) - QQRSNWHLT
항-TNFRSF18 (US20170253665A1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYAMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGIA AAGPPYYYYYYYMDVWGK GTTVTVSS (SEQ ID NO:486) CDR1 (SEQ ID NO:488) - GFTFSSY CDR2 (SEQ ID NO:489) - SYDGSN CDR3 (SEQ ID NO:490) -	DIQMTQSPSSLSASVGDRV ITCRASQTIYNYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVP SRFGGRGYGTDFTLTINSLQ PEDFATYFCQSYTSPLTFG QGTVKVDIK (SEQ ID NO:487) CDR1 (SEQ ID NO:491) - QTIYNYLN CDR2 (SEQ ID NO:492) - AASSLQS CDR3 (SEQ ID NO:493) - QQSYTSPLT

[0240]

	GIAAAGPPYYYYYYYMDV	
항-TNFRSF18 (US9701751 B2)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVASISSGGTTYYPD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARVGGY YDSMDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO:494) CDR1 (SEQ ID NO:496) - GFTFSSYA CDR2 (SEQ ID NO:497) - SSGGTT CDR3 (SEQ ID NO:498) - ARVGGYYDSMDY	EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASESV DXYGV S FMNW YQKPGQAPRL LIYAASXQ GSGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQTKEV TWTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:495) CDR1 (SEQ ID NO:499) - RASESV DXYGV S FMN CDR2 (SEQ ID NO:500) - AASXQGS CDR3 (SEQ ID NO:501) - QQTKEVTWT

[0241]

[0242]

*괄호 안의 참고문헌은 펩티드 서열의 출처를 나타낸다.

[0243]

대안적으로, 각각의 T_{reg} 연관 항원에 결합하는 항원-결합 부위는 각각의 항원의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다. 예를 들어, CCR8에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:502에 의해 정의되는 CCR8의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:502

MDYTLDLSTVTTVDYYYPDIFFSPCDAELIQTN GKLLLA VFYCLLFVFSLLGNSLVIL
VLVVCCKLRSITDVYLLNLALSDLLFVFSFPFQTYLLDQWVFGTVMCKVVS GFYYI
GFYSSMFFITLMSVDRYLAVVHAVYALKVRTIRMGTTLCLAVWLTAIMATIPLLVFY
QVASEDGLVLCYSFYNNQTLKWKIFTNFKMNLGLLPFTIFMFCYIKILHQLKRCQN
HNKTKAIRLV LIVVIASLLFWVPFNVVLFLTSLSMHILDGCSISQQLTYATHVTEIISF
THCCVNPVIYAFVGEKFKKHLSEIFQKSCSQIFNYLGRQMPRESCEKSSSCQQHSSRSS
SVDYILLILRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQEE
NLAAVKDTQPEDGVEMDTRAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRRKATEPPPSQEREPP
AEPSIYATLAIH

[0244]

[0245]

CD7에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:503에 의해 정의되는 CD7의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:503

MAGPPRLLLLPLLLALARGLPALAAQEVQQSPHCTTVPGASVNITCSTSGGLRGIY
LRQLGPQPQDIYYEDGVVPTTDRRFRGRIDFSGSQDNLTITMHLQLSDTGTYTCQA
ITEVNVYSGGTLVLVTEEQSQGWHRCSDAPPRASALPAPPTGSALPDPQTASALPDPP
AASALPAALAVISFLLGLGLGVACVLARTQIKKLCSWRDKNSAACVVYEDMSHSRC
NTLSSPNQYQ

[0246]

[0247]

CTLA4에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:504에 의해 정의되는 CTLA4의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:504

MACLGFRHKAQLNLATRTWPCTLLFLLFIPVFCKAMHVAQPAVVLASSRGIASFV
CEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVN
LTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYLIGINGTQIYVIDPEPCPDSDFLWLAAVSS
GLFFYSFLLTAVSLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPEPECEKQFQPYFIPIN

[0248]

[0249]

CX3CR1에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:505에 의해 정의되는 CX3CR1의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:505

MREPLEAFKLDLDFRKSLSASGWRMASGAFTMDQFPESVTENFEYDDLAEACYIG
DIVVFGTVFLSIFYSVIFAIGLVGNLLVVFALTNSKKPKSVTDIYLLNLALSDDLFFVATL
PFWTHYLINEKGLHNAMCKFTTAFFFGFFGSIFFITVISIDRYLAIVLAANSMNNRTV
QHGVITISLGVWAAAILVAAPQFMFTKQKENECLGDYPEVLQEIWPVLRNVETNFLGF
LLPLLIMSYCYFRIIQTLSCKNHKKAKAIKILLVVIVFFLFWTPYVMIFLETCLKLYD
FFPSCDMRKDLRLALSVTETVAFSHCCLNPLIYAFAGEKFRRYLHYLYGKCLAVLCG
RSVHVDFSSSESQRSRHGSVLSSNFTYHTSDGDALLL

[0250]

[0251]

ENTPD1에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:506에 의해 정의되는 LILRB2의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:506

MGREELFLTFSFSSGFQESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIALAVGLTQNKALPENVK
YGIVLDAGSSHTSLYIKWPAEKENDTGVVHQVEECRVKGPISKFVQKVNEIGIYL
TDCMERAREVIPSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEELADRVLDVVERSLSNYPF
DFQGARITGQEEGAYGWITINYLKGFSQKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGAST
QVTFVPQNQTIESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVASN
EILRDPCHFPGYKKVVNVSDLYKTPCTKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELF
NTSYCPYSQCAFNGIFLPLQGDGAFSAFYFVMKFLNLTSEKVSQEKVTEMMKKFC
AQPWEEKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADSWEHIFIGKIQGSDA
GWTGLGYMLNLTNMIPAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLFTVAIIGLLIFHKPSYFW
KDMV

[0252]

[0253]

HAVCR2에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:507에 의해 정의되는 HAVCR2의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:507

MFSHLPFDCVLLLLLLLLLRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKG
ACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNQDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRI
QIPGIMNDEKFNKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRLTTRGHGPAETQTLGSLPD
INLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHS
KEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIENVYEEVPEEYCYVSSRQQ
PSQPLGCRFAMP

[0254]

[0255]

IL1R2에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:508에 의해 정의되는 IL1R2의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:508

MLRLYVLVMGVSAFTLQPAAHGAARSCRFRGRHYKREFRLEGEPVALRCPQVPY
WLWASVSPRINLTWHKNDARTVPGEEETRMWAQDQALWLLPALQEDSGTYVCTT
RNASYCDKMSIELRVFENTDAFLPFISYPQILTLSTSGVLVCPDLSEFTRDKTDVKIQW
YKDSLLLDKDNEKFLSVRGTTTHLLVHDVALEDAGYYRCVLTFAHEGQQYNITRSIEL
RIKKKKKEETIPVHISPLKTISASLGSRITIPCKVFLGTGTPLTTMLWWTANDTHIESAYP
GGRVTEGPRQEYSENNENYIEVPLIFDPVTREDLHMDFKCVVHNTLSFQTLRTTVKE
ASSTFSWGIVLAPLSLAFLVLGGIWMHRRCKHRTGKADGLTVLWPHHQDFQSYPK

[0256]

[0257] PDCD1LG2에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:509에 의해 정의되는 PDCD1LG2의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:509

MIFLLMLSLQLHQAALFTVTVPKELYIIEHGSNTLECNFDTGSHVNLGAITASL
QKVENDTSPHRERATLLEEQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCHYGVAWDYKYLT
LKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCATGYPLAEVSWPNVSPANTSHSRTPEGL
YQVTSVLRLKPPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWLLHIFIPFCII
AFIFIATVIALRKQLCQKLYSSKDTTKRPVTTTKREVNSAI

[0258]

[0259] TIGIT에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:510에 의해 정의되는 TIGIT의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:510

MRWCLLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTNISAEKGGSHLQCHLSSTTAQVTQV
NWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYP
DGYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVVVALTRKKKALRI
HSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQREGDCAELHDYFNV
LSYRSLGNCSSFFTETG

[0260]

[0261] TNFRSF4에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:511에 의해 정의되는 TNFRSF4의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:511

MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSR
CSRSQNTVCRPCPGFYNDVVSSKPKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCA
GTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICED
RDPPATQPQETQGPPARPITVQPTAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLG
LLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGFRTPIQEEQADAHSTLAKI

[0262]

[0263] TNFRSF8에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:512에 의해 정의되는 TNFRSF8의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:512

MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYDYDKAVRRCCYRCPMGLFPTQ
QCPQRPTDCRKQCEPDYYLDEADRCTACVTCRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRPGM
FCSTSAVNSCARCFHVSVCAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPENCKEPS
SGTIPQAKPTPVSPATSSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPSSDPGLSP
TQPCPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRP
GMICATSATNSCARCVYPICAAETVTKPQDMAEKDTTTEAPPLGTQPCNPTPENG
EAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFVWVILVLVVVVG
SSAFLCHRRACRKRIRQKLHLCPVQTSQPKLELVDSRPRSSSTQLRSGASVTEPVA
EERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEK
IYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSD
VMLSVEEEGKEDPLPTAASGK

[0264]

[0265]

TNFRSF9에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:513에 의해 정의되는 TNFRSF9의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:513

MGNSCYNIVATLLLVLNFERTSLQDPCSNCPAGTFCDNRRNQICSPCPPNSFSSAGG
QRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTK
KGCKDCCFGTFNDQKRIGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGAS
SVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFLLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMR
PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0266]

[0267]

GEM에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:514에 의해 정의되는 GEM의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:514

MTLNNVTMRQGTVMQPPQQRWSIPADGRHLMVQKEPHQYSHRNRHSATPEDHC
RRSWSSDSTDSVISESGNTYYRVVLIGEQQGVGKSTLANIFAGVHDSMDSCEVLGE
DTYERTLMVDGESATHLLDMWENKGENEWLHDHCMQVGDAYLIVYSITDRASFEK
ASELRQLRRARQTEDIPILVGNKSDLVRCREVSVSEGRACAVVFDCKFIETSAAVQH
NVKELFEGIVRQVRLRRDSKEKNERRLAYQKRKESMPRKARRFWGKIVAKNNKNM
AFKLKSKSCHDLSVL

[0268]

[0269]

NT5E에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:515에 의해 정의되는 NT5E의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:515

MCPRARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSRLEQTSSESSKCVNASR
CMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFVYKGAEV AHFMNALRYD
AMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLPGDE
VVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLTNLNVNKIIALGHSGFEMDK
LIAQKVRGVDVVVGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPIVTSDDGRKVPVVQAYAF
GKYLGYLKIEFDERGNVISHHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTI
VYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNNGGIRSPIDE
RNNGTITWENLA AVL PFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHV
VYDL SRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYK VILPNFLANGGDGFQMIKD
ELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVL
YQ

[0270]

[0271] TNFRSF18에 결합하는 항원-결합 부위는 SEQ ID NO:516에 의해 정의되는 TNFRSF18의 아미노산 서열에 대한 결합에 대해 스크리닝함으로써 일상적으로 확인될 수 있다.

SEQ ID NO:516

MAQHGMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLLTGTGDARCCRVHTT
RCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGDPCCTTCRHHPGPPGQGVQSQGKFSFGFQ
CIDCASGTFSGGHEGHCKPWTDCCWRCRRRPKTPEAASSPRKSGASDRQRRRGWE
TCGCEPGRPPGPPTAASPSGAPQAAGALRSALGRALLPWQKQWVEGGSDQRPGP
CSSAAAAGPCRRERETQSWPPSSLAGPDGVGS

[0272]

[0273] Fc 도메인 내에서, CD16 결합은 힌지 영역 및 CH2 도메인에 의해 매개된다. 예를 들어, 인간 IgG1 내에서, CD16과의 상호작용은 주로 CH2 도메인에 있는 아미노산 잔기 Asp 265 - Glu 269, Asn 297 - Thr 299, Ala 327 - Ile 332, Leu 234 - Ser 239, 및 탄수화물 잔기 N-아세틸-D-글루코사민에 집중된다 (Sondermann *et al.*, Nature, 406 (6793):267-273 참고). 공지된 도메인을 기준으로 하여, 돌연변이는 예컨대 파지-디스플레이된 라이브러리 또는 효모 표면-디스플레이된 cDNA 라이브러리를 이용함으로써 CD16과의 결합 친화도를 증진시키거나 감소시키기 위해 선택될 수 있거나, 또는 상호작용의 공지된 삼차원 구조를 기준으로 하여 고안될 수 있다.

[0274] 이중이량체 항체 중쇄의 조립체는 동일한 세포에서 2개의 상이한 항체 중쇄 서열을 발현함으로써 달성될 수 있고, 이는 각각의 항체 중쇄의 동중이량체의 조립체, 뿐만 아니라 이중이량체의 조립체를 유도할 수 있다. 이중이량체의 바람직한 조립체의 축진은 US13/494870, US16/028850, US11/533709, US12/875015, US13/289934, US14/773418, US12/811207, US13/866756, US14/647480, 및 US14/830336에서 제시된 바와 같이 각각의 항체 중쇄 불변 영역의 CH3 도메인에서 상이한 돌연변이를 도입시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 인간 IgG1을 기준으로 CH3 도메인에서 이루어질 수 있고, 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 내에서 아미노산 치환의 구별되는 쌍의 도입은 이들 2개의 쇠가 서로 선택적으로 이중이량체화하는 것을 가능하게 한다. 하기 기재된 아미노산 치환의 위치는 모두 카바트(Kabat)에서와 같이 EU 인덱스에 따라 넘버링된다.

[0275] 한 시나리오에서, 제1 폴리펩티드에서의 아미노산 치환은 원래의 아미노산을 아르기닌 (R), 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y) 또는 트립토판 (W)으로부터 선택된 더 큰 아미노산으로 교체하고, 제2 폴리펩티드에서의 적어도 1개의 아미노산 치환은 원래의 아미노산(들)을 알라닌 (A), 세린 (S), 트레오닌 (T) 또는 발린 (V)으로부터 선택된 더 작은 아미노산(들)으로 교체하고, 이로써 더 큰 아미노산 치환 (용기부)이 더 작은 아미노산 치환 (공동)의 표면에 들어 맞는다. 예를 들어, 한 폴리펩티드는 T366W 치환을 도입할 수 있고, 다른 것은 T366S, L368A 및 Y407V를 비롯한 3개의 치환을 도입할 수 있다.

[0276] 본 발명의 항체 중쇄 가변 도메인은 임의적으로 항체 불변 영역, 예컨대 CH1 도메인이 있거나 없이 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 IgG 불변 영역과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열에 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 불변 영역의 아미노산 서열은 인간 항체 불변 영역, 예컨대 인간 IgG1 불변 영역, IgG2 불변 영역, IgG3 불변 영역, 또는 IgG4 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 일부 다른 실시양태에서, 상기 불변 영역의 아미노산 서열은 또 다른 포유류, 예컨대 토끼, 개, 고양이, 마우스 또는 말로부터의 항체 불변 영역과 적어도 90% 동일하다. 인간 IgG1 불변 영역에 비해 하나 이상의 돌연변이를 불변 영역에, 예를 들어 Q347, Y349, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 및/또는 K439에서 도입할 수 있다. 예시적인 치환에는 예를 들어 Q347E, Q347R, Y349S, Y349K, Y349T, Y349D, Y349E, Y349C, T350V, L351K, L351D, L351Y, S354C, E356K, E357Q, E357L, E357W, K360E, K360W, Q362E, S364K, S364E, S364H, S364D, T366V, T366I, T366L, T366M, T366K, T366W, T366S, L368E, L368A, L368D, K370S, N390D, N390E, K392L, K392M, K392V, K392F, K392D, K392E, T394F, T394W, D399R, D399K, D399V, S400K, S400R, D401K, F405A, F405T, Y407A, Y407I, Y407V, K409F, K409W, K409D, T411D, T411E, K439D, 및 K439E가 포함된다.

[0277] 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 CH1에 도입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 V125, F126, P127, T135, T139, A140, F170, P171 및/또는 V173에 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 인간 IgG1 불변 영역의 Cκ에 도입될 수 있는 돌연변이는 아미노산 E123, F116, S176, V163, S174 및/또는 T164에 있을 수 있다.

[0278] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 8에 나타낸 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 8		
	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

[0279]

[0280] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 9에 나타낸 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 9		
	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

[0281]

[0282] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 10에 나타난 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있다.

표 10		
	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

[0283]

[0284] 대안적으로, 각각의 폴리펩티드 쇠에서 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 11로부터 선택될 수 있다.

표 11	
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

[0285]

[0286] 대안적으로, 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 12에 나타난 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 제1 폴리펩티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 하전된 아미노산으로 교체되고, 제2 폴리펩티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 하전된 아미노산으로 교체된다.

표 12	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
K392, K370, K409, 또는 K439	D399, E356, 또는 E357

[0287]

[0288] 대안적으로, 적어도 1개의 아미노산 치환은 표 13에 나타난 하기 치환 세트로부터 선택될 수 있으며, 제1 폴리펩티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 양으로 하전된 아미노산으로 교체되고, 제2 폴리펩티드 컬럼에서 나타난 위치(들)는 임의의 공지된 음으로 하전된 아미노산으로 교체된다.

표 13	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
D399, E356, 또는 E357	K409, K439, K370, 또는 K392

[0289]

[0290] 대안적으로, 아미노산 치환은 표 14에 나타낸 하기 세트로부터 선택될 수 있다.

표 14	
제1 폴리펩티드	제2 폴리펩티드
T350V, L351Y, F405A, 및 Y407V	T350V, T366L, K392L, 및 T394W

[0291]

[0292] 대안적으로 또는 추가적으로, 이종다량체 단백질의 구조적 안정성은 제1 또는 제2 폴리펩티드 쇠에 S354C 및 반대쪽 폴리펩티드 쇠에 Y349C를 도입함으로써 증가될 수 있고, 이는 2개의 폴리펩티드의 계면 내에서 인공적인 디설피드 브릿지를 형성한다.

[0293] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0294] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, L368 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 위치 T366에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0295] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0296] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Y349, E357, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 E357, K360, Q362, S364, L368, K370, T394, D401, F405 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0297] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0298] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 T366, N390, K392, K409 및 T411로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 L351, D399, S400 및 Y407로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0299] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Q347, Y349, K360 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0300] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Q347, E357, D399 및 F405로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 Y349, K360, Q347 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

[0301] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇠의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.

- [0302] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 D356, E357 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K370, K392, K409 및 K439로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349, L351, L368, K392 및 K409로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 L351, E356, T366 및 D399로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에서 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0305] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 Y349C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 S354C 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 O347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 O347R, D399V 및 F405T 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 K360E 및 K409W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366S, T368A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366S, T368A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T366W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 항체 불변 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, T366L, K392L 및 T394W 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하고, 항체 불변 영역의 다른 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 T350V, L351Y, F405A 및 Y407V 치환에 의해 IgG1 불변 영역의 아미노산 서열과 상이하다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 항체 불변 (인간 IgG1) 영역의 한 폴리펩티드 쇄의 아미노산 서열은 SEQ ID NO:164일 수 있다.

SEQ ID NO:164

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKAGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0314]

- [0315] 상기 기재된 다중-특이적 단백질은 관련 기술분야의 기술자에게 널리 공지된 재조합 DNA 기술을 이용하여 제조

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

[0316] 다중-특이적 단백질의 최고 수율을 달성하기 위해, 제1, 제2 및 제3 발현 벡터의 상이한 비를 연구하여 숙주 세포로의 형질감염을 위한 최적의 비를 결정할 수 있다. 형질감염 이후, 세포 은행을 생성하기 위해 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 제한된 희석, ELISA, FACS, 현미경 검사 또는 클론픽스(Clonepix)를 이용하여 단일 클론을 분리할 수 있다.

[0317] 클론을 생물 반응기 규모 증가에 적합한 조건하에 배양하고, 다중-특이적 단백질의 발현을 유지시킬 수 있다. 다중특이적 단백질을 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 원심분리, 침출 여과, 세포 용해, 균질화, 냉동-해동, 친화도 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피, 및 혼합-방식 크로마토그래피를 이용하여 분리하고 정제할 수 있다.

[0318] II. 다중-특이적 단백질의 특징

[0319] 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 NKG2D-결합 부위, CD16-결합 부위, 및 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 NKG2D 및/또는 CD16을 발현하는 세포, 예컨대 NK 세포, 및 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포에 동시에 결합한다. 다중-특이적 단백질과 NK 세포의 결합은 종양 세포의 파괴에 대한 NK 세포의 활성을 증진시킬 수 있다.

[0320] 표 15

항원의 유형	생물학적 명칭
케모카인 수용체	CXCR4
IL-2 수용체의 세포 표면 α 쇄	CD25
부착 분자	매우 후기 항원-4 (VLA-4)
막경유 당단백질	CD44
아미노펩티다제 N	CD13
3-푸코실-N-아세틸-락토사민	CD15
인테그린-연관 단백질	CD47
세포 표면 당단백질	CD81
유형 II 내재성 막 단백질	CD23
종양 괴사 인자 수용체 (TNFR)의 구성원	CD40
종양 괴사 인자 수퍼패밀리의 구성원	CD70
B-세포 항원 수용체 (BCR)의 서브유닛	CD79a 또는 CD79b
면역 공동조절성 단백질의 B7 패밀리의 구성원	CD80
유형 I 시토키인 수용체	CRLF2 (흉선 간질 림포포이에틴 (TSLP) 수용체 (TSLPR)로도 공지됨)
신호전달 림프구성 활성화 분자 (SLAM) 패밀리의 구성원	SLAMF7 (CD319로도 명명됨)
헤어핀 솔페이트 프로테오글리칸	CD138
NAD ⁺ 에서 ADP-리보스로의 시클릭 ADP-리보스 (cADPR)의 합성 및 가수분해를 촉매하는 다관능성 효소	CD38
T-세포 연관 종양 항원	T-세포 수용체 베타-1쇄 C 영역 (TRBC1)
T-세포 연관 종양 항원	T-세포 수용체 베타-2쇄 C 영역 (TRBC2)

[0321]

백혈구 이뮤노글로불린-유사 수용체 (LILR)	LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5, 및 LILRA6
조절성 T 세포 발현 단백질	CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, 및 TNFRSF18

[0322]

[0323]

일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 모노클로날 항체 (즉, (표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된) 다중-특이적 단백질에 포함된 것과 동일한 종양-연관 항원-결합 부위를 함유하는 모노클로날 항체)와 유사한 친화도로 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중-특이적 단백질은 상응하는 모노클로날 항체에 비해 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터

선택된 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포를 사멸시키는데 더욱 효과적이다.

[0324] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 부위 및 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 대한 결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 종양-연관 항원을 발현하는 세포와 공동 배양할 때 일차 인간 NK 세포를 활성화시킨다. NK 세포 활성화는 CD107a 탈과립화 및 IFN γ 시토카인 생산에서의 증가에 의해 나타난다. 추가로, 상응하는 모노클로날 항체와 비교하여, 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원의 경우 다중-특이적 단백질은 종양-연관 항원을 발현하는 세포의 존재하에 인간 NK 세포의 우수한 활성화를 나타낼 수 있다.

[0325] 특정 실시양태에서, NKG2D-결합 부위 및 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 대한 결합 부위를 포함하는 본원에 기재된 다중-특이적 단백질은 종양-연관 항원을 발현하는 세포와 공동 배양할 때 휴지된 및 IL-2-활성화된 인간 NK 세포의 활성을 증진시킨다.

[0326] 특정 실시양태에서, 표 15에 제공된 항원 중 어느 하나로부터 선택된 종양-연관 항원에 결합하는 상응하는 모노클로날 항체와 비교하여, 다중-특이적 단백질은 중간 및 낮은 수준의 종양-연관 항원을 발현하는 종양 세포를 표적화하는데 있어서 이점을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질은 종양 성장을 감소시키고 암 세포를 사멸시키는데 더욱 효과적일 수 있다. 예를 들어, TriNKET A49-TriNKET-CXCR4-Hz515H7 (클론 ADI-27749로부터의 NKG2D-결합 도메인 및 Hz515H7로부터 유래된 CXCR4-결합 도메인), A44-TriNKET-CXCR4-Hz515H7 (클론 ADI-27744로부터의 NKG2D-결합 도메인 및 Hz515H7로부터 유래된 CXCR4-결합 도메인), 및 C26-TriNKET-CXCR4-Hz515H7 (클론 ADI-28226으로부터의 NKG2D-결합 도메인 및 Hz515H7로부터 유래된 CXCR4-결합 도메인)은 항-CXCR4 모노클로날 항체와 비교하여 증진된 효능 및 CXCR4-발현 표적 세포의 최대 용해를 갖는다.

[0327] III. 치료적 적용

[0328] 본 발명은 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질 및/또는 본원에 기재된 제약 조성물을 이용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암의 치료가 필요한 환자에게 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질의 치료 유효량을 투여함으로써 CXCR4를 발현하는 다양한 암을 치료하기 위해 이용될 수 있다.

[0329] 치료 방법은 치료하고자 하는 암에 따라 특징화될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 홍선종, 선양 낭성 암종, 위장암, 신암, 유방암, 교모세포종, 폐암, 난소암, 뇌암, 전립선암, 췌장암, 또는 흑색종이다.

[0330] 특정의 다른 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 특정의 다른 실시양태에서, 암은 결장암, 방광암, 자궁경부암, 자궁내막암, 식도암, 백혈병, 간암, 직장암, 위암, 고환암, 또는 자궁암이다. 여전히 다른 실시양태에서, 암은 혈관화 종양, 편평 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 흑색종, 신경교종, 신경모세포종, 육종 (예를 들어, 혈관육종 또는 연골육종), 후두암, 이하선암, 담도암, 갑상선암, 말단 흑자 흑색종, 광선 각화증, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 아데노이드 낭성 암종, 선종, 선육종, 선편평상피 암종, 항문관암, 항문암, 항문직장암, 성상세포 종양, 바르톨린선 암종, 기저 세포 암종, 담관암, 골암, 골수암, 기관지암, 기관지선 암종, 유암종, 담관 암종, 연골육종, 맥락막층 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 투명 세포 암종, 결합 조직암, 낭선종, 소화계암, 십이지장암, 내분비계암, 내배엽종 종양, 자궁내막 과다형성, 자궁내막 간질성 육종, 자궁내막모양 선암종, 자궁내막 세포 암, 상피세포 암, 상피 세포 암, 유잉 육종, 안구 및 안와 암, 여성 색식기암, 국소 결절성 과다형성, 담낭암, 위 전정부 암, 위 기저부 암, 가스트린종, 교모세포종, 글루카곤종, 심장암, 혈관모세포종, 혈관내피종, 혈관종, 간선종, 간선종증, 간담관암, 간세포 암종, 호지킨병, 회장암, 인슐린종, 상피내 신형성, 상피내 편평 세포 신형성, 간내 담관암, 침윤성 편평 세포 암종, 공장암, 관절암, 카포시 육종, 골반암, 거대 세포 암종, 큰창자암, 평활근육종, 악성 겹겹사마귀 흑색종, 림프종, 남성 생식기 암, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 수모세포종, 수질상피종, 뇌막암, 중피암, 전이성 암종, 구강암, 점막표피양 암종, 다발성 골수종, 근육암, 비강암, 신경계암, 신경상피 선암종 결절성 흑색종, 비-상피성 피부암, 비-호지킨 림프종, 귀리 세포 암종, 췌장교세포 암, 구강암, 골육종, 유두상 장액성 선암종, 음경암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 가육종, 폐 모세포종, 직장암, 신세포 암종, 호흡계암, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액성 암종, 부비동암, 피부암, 소세포 암종, 소장암, 평활근육암, 연조직암, 소마토스타틴-분비 종양, 척추암, 편평 세포 암종, 횡문근육암, 중피세포하 암, 표재 확산 흑색종, T 세포 백혈병, 실암, 미분화 암종, 수노관암, 요도암, 비뇨기 방광암, 비뇨계암, 자궁경부암, 자궁체부암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀모양 암종, VIP종, 외음부암, 잘 분화된 암종, 또는 윌름스 종양이다.

[0331] 특정의 다른 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종, 예전대 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종이다. 특정 실시

양태에서, 비-호지킨 림프종은 B-세포 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 소형 림프구성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 B-세포 림프종, 림프절외 변연부 B-세포 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프구성질세포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 또는 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종이다. 특정의 다른 실시양태에서, 비-호지킨 림프종은 T-세포 림프종, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종, 말초 T-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 혈관면역모구성 T-세포 림프종, 림프절외 천연 킬러/T-세포 림프종, 장질환 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 거대 세포 림프종, 또는 말초 T-세포 림프종이다.

[0332] 치료하고자 하는 암은 암 세포의 표면 상에서 발현되는 특정한 항원의 존재에 따라 특징화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암 세포는 CXCR4 외에도 CD2, CD19, CD20, CD30, CD38, CD40, CD52, CD70, EGFR/ERBB1, IGF1R, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, TROP2, cMET, SLAMF7, PSCA, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4 및 PD1 중 하나 이상을 발현할 수 있다.

[0333] 일부 다른 실시양태에서, 제2 결합 부위가 CXCR4에 결합할 때, 치료하고자 하는 암은 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 흉선종, 선양 낭성 암종, 위장암, 신암, 유방암, 교모세포종, 폐암, 난소암, 뇌암, 전립선암, 췌장암, 및 흑색종으로부터 선택된다.

[0334] 일부 다른 실시양태에서, 제2 결합 부위가 CD25에 결합할 때, 치료하고자 하는 암은 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 교모세포종, 방광암, 결장암, 배세포 종양, 폐암, 골육종, 흑색종, 난소암, 다발성 골수종, 두경부암, 신세포암, 및 유방암으로부터 선택된다.

[0335] 일부 다른 실시양태에서, 제2 결합 부위가 VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47 또는 CD81에 결합할 때, 치료하고자 하는 암은 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 유방암, 교모세포종, 두경부암, 난소암, 전립선암, 흑색종, 폐암, 췌장암, 간암, 위암, 갑상선암, 및 뇌암으로부터 선택된다.

[0336] 일부 다른 실시양태에서, 제2 결합 부위가 CD23, CD40, CD70, CD79a, CD79b, CD80 또는 CRLF2에 결합할 때, 치료하고자 하는 암은 B 세포 악성종양, 비-호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 다발성 골수종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, T 세포 림프종, 신암, 교모세포종, 두경부암, 비인두암종, 방광암, 자궁경부암, 신장암, 및 난소암으로부터 선택된다.

[0337] 일부 다른 실시양태에서, 제2 결합 부위가 LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, LILRA1, LILRA2, LILRA3, LILRA4, LILRA5 또는 LILRA6에 결합할 때, 치료하고자 하는 암은 AML, B 세포 백혈병, B 세포 림프종, 다발성 골수종, T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 폐암, 위암, 유방암, 및 췌장암으로부터 선택되고, 상기 방법은 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 단백질 또는 제25항에 따른 제형의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0338] IV. 조합 요법

[0339] 본 발명의 또 다른 측면은 조합 요법을 제공한다. 본원에 기재된 다중-특이적 결합 단백질을 암을 치료하기 위해 추가의 치료제와 조합하여 사용할 수 있다.

[0340] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 예시적인 치료제에는 예를 들어 방사선, 미토마이신, 트레티노인, 리보무스틴, 겐시타빈, 빈크리스틴, 에토포시드, 클라드리빈, 미토브로니톨, 메토크세이트, 독소루비신, 카르보쿠온, 펜토스타틴, 니트라크린, 지노스타틴, 세트로렐릭스, 레트로졸, 알티트렉세드, 다우노루비신, 파드로졸, 포테무스틴, 티말파신, 소부족산, 네다플라틴, 시타라빈, 비칼루타미드, 비노렐빈, 베스나리논, 아미노글루테티미드, 암사크린, 프로글루미드, 엘리프티늄 아세테이트, 케탄세린, 독시플루리딘, 에트레티네이트, 이소트레티노인, 스트렙토조신, 니무스틴, 빈데신, 플루타미드, 드로게닐, 부토신, 카르모푸르, 라족산, 시조필란, 카르보플라틴, 미토라톨, 테가푸르, 이포스파미드, 프레드니무스틴, 피시바닐, 레바미솔, 테니포시드, 임프로술판, 에노시타빈, 리수리드, 옥시메틸론, 타목시펜, 프로게스테론, 메피티오스탄, 에피티오스타놀, 포르메스탄, 인터페론-알파, 인터페론-2 알파, 인터페론-베타, 인터페론-감마 (IFN- γ), 콜로니 자극 인자-1, 콜로니 자극 인자-2, 데니류킨 디프티톡스, 인터류킨-2, 루테인화 호르몬 방출 인자, 및 그의 동족 수용체에 대한 차별적인 결합, 및 증가된 또는 감소된 혈청 반감기를 나타낼 수 있는 상기 언급된 작용제의 변형체가 포함된다.

[0341] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 추가의 작용제 부류는 면역 체크포인트 억제제이다. 예시적인 면역 체크포인트 억제제에는 (i) 세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA4), (ii) 프로그래밍된 세포 사멸 단

백질 1 (PD1), (iii) PDL1, (iv) LAG3, (v) B7-H3, (vi) B7-H4, 및 (vii) TIM3 중 하나 이상을 억제하는 작용제가 포함된다. CTLA4 억제제 이필리무맙은 흑색종의 치료를 위해 미국 식품의약국에 의해 승인되었다.

[0342] 암 치료에서 조합 요법의 일부로서 사용될 수 있는 여전히 다른 작용제는 비-체크포인트 표적 (예를 들어, 헤르셉틴) 및 비-세포독성제 (예를 들어, 티로신-키나제 억제제)를 표적화하는 모노클로날 항체 작용제이다.

[0343] 항암제의 여전히 다른 카테고리에는 예를 들어 (i) ALK 억제제, ATR 억제제, A2A 길항제, 염기 절단 복구 억제제, Bcr-Abl 티로신 키나제 억제제, 브루톤 티로신 키나제 억제제, CDC7 억제제, CHK1 억제제, 시클린-의존성 키나제 억제제, DNA-PK 억제제, DNA-PK 및 mTOR 둘 다의 억제제, DNMT1 억제제, DNMT1 억제제 + 2-클로로-데옥시아데노신, HDAC 억제제, 헛지호그 신호전달 경로 억제제, IDO 억제제, JAK 억제제, mTOR 억제제, MEK 억제제, MELK 억제제, MTH1 억제제, PARP 억제제, 포스포이노시티드 3-키나제 억제제, PARP1 및 DHODH 둘 다의 억제제, 프로테아좀 억제제, 토포이소머라제-II 억제제, 티로신 키나제 억제제, VEGFR 억제제, 및 WEE1 억제제로부터 선택된 억제제; (ii) OX40, CD137, CD40, GITR, CD27, HVEM, TNFRSF25 또는 ICOS의 효능제; 및 (iii) IL-12, IL-15, GM-CSF 및 G-CSF로부터 선택된 시토카인이 포함된다.

[0344] 본 발명의 단백질은 또한 원발성 병변의 수술적 제거에 대해 부가적으로 사용될 수 있다.

[0345] 다중-특이적 결합 단백질 및 추가의 치료제의 양 및 상대적인 투여 시기는 원하는 조합된 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 이러한 투여가 필요한 환자에게 조합 요법을 투여할 때, 조합물 중의 치료제, 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 또는 조성물들은 임의의 순서로, 예를 들어 순차적으로, 공동으로, 함께, 동시에 등으로 투여될 수 있다. 추가로, 예를 들어, 추가의 치료제(들)가 그의 예방적 또는 치료적 효과를 발휘하는 동안에 다중-특이적 결합 단백질을 투여할 수 있거나, 또는 그 반대로 할 수 있다.

[0346] V. 제약 조성물

[0347] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 단백질의 치료 유효량을 함유하는 제약 조성물을 특징으로 한다. 상기 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용하기 위해 제형화될 수 있다. 1종 이상의 생리학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체 또한 적절한 제형을 위해 조성물에 포함될 수 있다. 본 개시내용에서 사용하기에 적합한 제형은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985]에서 확인한다. 약물 전달을 위한 방법의 간단한 검토를 위해서는, 예를 들어 문헌 [Langer (Science 249:1527-1533, 1990)]을 참고한다.

[0348] 제약 조성물은 항원 (표 15에 열거됨) 부위를 포함하는 다중-특이적 결합 단백질의 치료 유효량을 함유할 수 있다.

[0349] 본 개시내용의 정맥내 약물 전달 제형은 백, 펜 또는 시린지에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 백은 튜브 및/또는 니들을 포함하는 채널에 연결될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 동결건조된 제형 또는 액체 제형일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 냉동-건조되고 (동결건조되고), 약 12-60개 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 냉동-건조될 수 있고, 45 mg의 냉동-건조된 제형이 하나의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 40 mg - 약 100 mg의 냉동-건조된 제형이 하나의 바이알에 함유될 수 있다. 특정 실시양태에서, 12, 27 또는 45개 바이알로부터의 냉동 건조된 제형을 조합하여 정맥내 약물 제형에서 단백질의 치료적 용량을 수득한다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있고, 약 250 mg/바이알 내지 약 1000 mg/바이알로 보관될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있고, 약 600 mg/바이알로 보관될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 액체 제형일 수 있고, 약 250 mg/바이알로 보관될 수 있다.

[0350] 상기 단백질은 제형을 형성하는 완충된 용액 중에 단백질의 치료 유효량을 포함하는 액체 수성 제약 제형으로 존재할 수 있다.

[0351] 이들 조성물은 통상적인 멸균화 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수성 용액을 그대로 사용하기 위해 포장하거나 또는 동결건조시킬 수 있고, 동결건조된 제제는 투여하기 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 및 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5일 것이다. 고체 형태로 생성된 조성물은 다중 단일 용량 단위로 포장될 수 있고, 이들 각각은 상기 언급된 작용제 또는 작용제들을 고정된 양으로 함유한다. 고체 형태의 조성물은 또한 용통성 있는 양을 위해 컨테이너에 포장될 수 있다.

[0352] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 단백질을 만니톨, 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 이수화물, 인산이수소나트륨 이수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 물, 및 수산화나트륨과 조합

하여 포함하는, 연장된 반감기를 갖는 제형을 제공한다.

- [0353] 특정 실시양태에서, pH-완충된 용액 중에 본 개시내용의 단백질을 포함하는 수성 제형이 제조된다. 본 발명의 완충제는 약 4 내지 약 8, 예를 들어 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 4.8 내지 약 5.5 범위의 pH를 가질 수 있거나, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH를 가질 수 있다. 상기 인용된 pH에 대해 중간 범위 또한 본 개시내용의 일부로서 의도된다. 예를 들어, 상한 및/또는 하한으로서 상기 인용된 임의의 값의 조합을 이용하는 값의 범위가 포함되는 것으로 의도된다. 이 범위 내에서 pH를 조절하는 완충제의 예에는 아세테이트 (예를 들어, 아세트산 나트륨), 숙시네이트 (예컨대, 숙신산나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트 및 다른 유기 산 완충제가 포함된다.
- [0354] 특정 실시양태에서, 제형은 약 4 내지 약 8 범위의 pH를 유지하기 위해 시트레이트 및 포스페이트를 함유하는 완충제 시스템을 포함한다. 특정 실시양태에서, pH 범위는 약 4.5 내지 약 6.0, 또는 약 pH 4.8 내지 약 5.5, 또는 약 5.0 내지 약 5.2의 pH 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제 시스템은 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨, 인산이나트륨 이수화물, 및/또는 인산이수소나트륨 이수화물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제 시스템은 약 1.3 mg/mL의 시트르산 (예를 들어, 1.305 mg/mL), 약 0.3 mg/mL의 시트르산나트륨 (예를 들어, 0.305 mg/mL), 약 1.5 mg/mL의 인산이나트륨 이수화물 (예를 들어 1.53 mg/mL), 약 0.9 mg/mL의 인산이수소나트륨 이수화물 (예를 들어, 0.86), 및 약 6.2 mg/mL의 염화나트륨 (예를 들어, 6.165 mg/mL)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 완충제 시스템은 1-1.5 mg/mL의 시트르산, 0.25 내지 0.5 mg/mL의 시트르산나트륨, 1.25 내지 1.75 mg/mL의 인산이나트륨 이수화물, 0.7 내지 1.1 mg/mL의 인산이수소나트륨 이수화물, 및 6.0 내지 6.4 mg/mL의 염화나트륨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제형의 pH를 수산화나트륨으로 조정한다.
- [0355] 등장화제로서 작용하고, 항체를 안정화시킬 수 있는 폴리올 또한 제형에 포함될 수 있다. 폴리올은 제형의 원하는 등장성과 관련하여 변할 수 있는 양으로 제형에 첨가된다. 특정 실시양태에서, 수성 제형은 등장성일 수 있다. 첨가되는 폴리올의 양 또한 폴리올의 분자량과 관련하여 변경될 수 있다. 예를 들어, 디사카라이드 (예컨대, 트레할로스)에 비해 보다 적은 양의 모노사카라이드 (예를 들어, 만니톨)를 첨가할 수 있다. 특정 실시양태에서, 등장화제로서 제형에서 사용될 수 있는 폴리올은 만니톨이다. 특정 실시양태에서, 만니톨 농도는 약 5 내지 약 20 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 7.5 내지 15 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 10-14 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 만니톨의 농도는 약 12 mg/mL일 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리올 소르비톨이 제형에 포함될 수 있다.
- [0356] 세제 또는 계면활성제 또한 제형에 포함될 수 있다. 예시적인 세제에는 비이온성 세제, 예컨대 폴리소르베이트 (예를 들어, 폴리소르베이트 20, 80 등) 또는 폴록사머 (예를 들어, 폴록사머 188)가 포함된다. 첨가되는 세제의 양은 제형화된 항체의 응집을 감소시키고/거나 제형에서 입자의 형성을 최소화시키고/거나 흡착을 감소시키도록 하는 양이다. 특정 실시양태에서, 제형은 폴리소르베이트인 계면활성제를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제형은 세제 폴리소르베이트 80 또는 트윈 80을 함유할 수 있다. 트윈 80은 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄모노올레이트를 기재하기 위해 사용되는 용어이다 (Fiedler, Lexikon der Hifsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4th ed., 1996 참고). 특정 실시양태에서, 제형은 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 폴리소르베이트 80, 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 0.1% 폴리소르베이트 80이 제형에 첨가될 수 있다.
- [0357] 실시양태에서, 본 개시내용의 단백질 생성물은 액체 제형으로 제형화된다. 액체 제형은 고무 스톱퍼로 밀폐되고 알루미늄 크립트 밀봉 마개로 밀봉된 USP / Ph Eur 유형 I 50R 바이알에서 10 mg/mL 농도로 제공될 수 있다. 스톱퍼는 USP 및 Ph Eur에 따라 엘라스토머로 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이알은 60 mL의 추출가능한 부피가 가능하도록 61.2 mL의 단백질 생성물 용액으로 충전될 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 0.9% 식염수 용액으로 희석될 수 있다.
- [0358] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 액체 제형은 안정화 수준에서 당과 조합된 10 mg/mL 농도의 용액으로서 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 수성 담체 중에서 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 안정화제는 정맥내 투여에 바람직하지 않거나 적합하지 않은 점도를 생성할 수 있는 것보다는 적은 양으로 첨가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 당은 디사카라이드, 예를 들어 수크로스일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형은 또한 완충화제, 계면활성제 및 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0359] 특정 실시양태에서, 액체 제형의 pH는 제약상 허용가능한 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용가능한 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨일 수 있다.

- [0360] 응집 외에도, 탈아미드화는 발효, 수확/세포 정화, 정제, 약물 물질/약물 생성물 보관 및 샘플 분석 동안에 일어날 수 있는 펩티드 및 단백질의 혼한 생성물 변형이다. 탈아미드화는 단백질로부터 NH_3 의 소실에 의해 가수분해가 일어날 수 있는 숙신이미드 중간체를 형성하는 것이다. 숙신이미드 중간체는 모 펩티드의 17 달톤 질량 감소를 일으킨다. 후속적인 가수분해는 18 달톤 질량 증가를 일으킨다. 숙신이미드 중간체의 단리는 수성 조건하에서의 불안정성으로 인해 어렵다. 따라서, 탈아미드화는 전형적으로 1 달톤 질량 증가로서 검출가능하다. 아스파라긴의 탈아미드화는 아스파르트산 또는 이소아스파르트산을 생성한다. 탈아미드화 속도에 영향을 미치는 파라미터에는 pH, 온도, 용매 유전 상수, 이온 강도, 일차 서열, 국지적 폴리펩티드 형태 및 삼차 구조가 포함된다. 펩티드쇄에서 Asn에 인접한 아미노산 잔기는 탈아미드화 속도에 영향을 미친다. 단백질 서열에서 Asn 이후의 Gly 및 Ser은 탈아미드화에 대한 더욱 높은 민감성을 일으킨다.
- [0361] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 액체 제형은 단백질 생성물의 탈아미노화를 방지하기 위한 pH 및 습도의 조건하에 보존될 수 있다.
- [0362] 본원에서 관심 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (인간에게 투여하기에 안전하고 무독성임) 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체에는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWFI), pH 완충된 용액 (예를 들어, 포스페이트-완충된 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액이 포함된다.
- [0363] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제형에 임의적으로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어 다중-사용 (다중-용량) 제형의 생산을 용이하게 할 수 있다.
- [0364] 정맥내 (IV) 제형은 특정한 예에서, 예컨대 환자가 이식 후에 IV 경로를 통해 모든 약물을 제공받으면서 입원해 있을 때 바람직한 투여 경로일 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 제형을 투여하기 전에 0.9% 염화나트륨 용액으로 희석한다. 특정 실시양태에서, 주사를 위해 희석된 약물 생성물은 등장성이고, 정맥내 주입에 의한 투여에 적합하다.
- [0365] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충제 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약상 허용가능하고, "염기 형성" 금속 또는 아민과 함께 다양한 공지된 산 (무기 및 유기)으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제는 글리시네이트, 카르보네이트, 시트레이트 완충제일 수 있으며, 이러한 경우에, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온으로 작용할 수 있다.
- [0366] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제형에 임의적으로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어 다중-사용 (다중-용량) 제형의 생산을 용이하게 할 수 있다.
- [0367] 본원에서 관심 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (인간에게 투여하기에 안전하고 무독성임) 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 담체에는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWFI), pH 완충된 용액 (예를 들어, 포스페이트-완충된 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액이 포함된다.
- [0368] 본 개시내용의 단백질은 단백질 및 동결건조보호제를 포함하는 동결건조된 제형으로 존재할 수 있다. 동결건조보호제는 당, 예를 들어 디사카라이드일 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조보호제는 수크로스 또는 말토스일 수 있다. 동결건조된 제형은 또한 완충화제, 계면활성제, 벌크화제 및/또는 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0369] 동결건조된 약물 생성물의 안정화에 유용한 수크로스 또는 말토스의 양은 적어도 1:2의 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량 비율일 수 있다. 특정 실시양태에서, 단백질 대 수크로스 또는 말토스의 중량 비는 1:2 내지 1:5일 수 있다.
- [0370] 특정 실시양태에서, 동결건조 이전에 제형의 pH는 제약상 허용가능한 산 및/또는 염기의 첨가에 의해 설정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용가능한 산은 염산일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약상 허용가능한 염기는 수산화나트륨일 수 있다.
- [0371] 동결건조 이전에, 본 개시내용의 단백질을 함유하는 용액의 pH는 6 내지 8로 조정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 약물 생성물을 위한 pH 범위는 7 내지 8일 수 있다.
- [0372] 특정 실시양태에서, 염 또는 완충제 성분은 10 mM - 200 mM의 양으로 첨가될 수 있다. 염 및/또는 완충제는 제약상 허용가능하고, "염기 형성" 금속 또는 아민과 함께 다양한 공지된 산 (무기 및 유기)으로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제는 글리시네이트, 카르

보네이트, 시트레이트 완충제일 수 있고, 이러한 경우에, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온으로 작용할 수 있다.

[0373] 특정 실시양태에서, "벌크화제"가 첨가될 수 있다. "벌크화제"는 동결건조된 혼합물에 질량을 추가하고, 동결건조된 케이크의 물리적 구조에 기여하는 (예를 들어, 개방 공극 구조체를 유지하는 본질적으로 균일한 동결건조된 케이크의 생산을 용이하게 함) 화합물이다. 예시적인 벌크화제에는 만니톨, 글리신, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨이 포함된다. 본 발명의 동결건조된 제형은 이러한 벌크화제를 함유할 수 있다.

[0374] 보존제는 박테리아 작용을 감소시키기 위해 본원의 제형에 임의적으로 첨가될 수 있다. 보존제의 첨가는 예를 들어 다중-사용 (다중-용량) 제형의 생산을 용이하게 할 수 있다.

[0375] 특정 실시양태에서, 동결건조된 약물 생성물은 수성 담체에 의해 구성될 수 있다. 본원에서 관심 수성 담체는 제약상 허용가능하고 (예를 들어, 인간에게 투여하기에 안전하고 무독성임) 동결건조 이후에 액체 제형의 제조에 유용한 것이다. 예시적인 희석제에는 주사용 멸균수 (SWFI), 주사용 정균수 (BWFI), pH 완충된 용액 (예를 들어, 포스페이트-완충된 식염수), 멸균 식염수 용액, 링거 용액 또는 텍스트로스 용액이 포함된다.

[0376] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 동결건조된 약물 생성물은 주사용 멸균수, USP (SWFI) 또는 0.9% 염화나트륨 주사, USP에 의해 재구성된다. 재구성하는 동안에, 동결건조된 분말은 용액으로 해리된다.

[0377] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 동결건조된 단백질 생성물은 약 4.5 mL 주사용수로 재구성되고 0.9% 식염수 용액 (염화나트륨 용액)에 의해 희석된다.

[0378] 본 발명의 제약 조성물에서 활성 성분의 실제 투여 수준은 환자에게 독성이 없이 특정한 환자, 조성 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.

[0379] 특정한 용량은 각각의 환자에 대해 균일한 용량, 예를 들어 50-5000 mg의 단백질일 수 있다. 대안적으로, 환자의 용량은 대략적인 환자의 체중 또는 표면적에 맞추어질 수 있다. 적절한 용량을 결정하기 위한 다른 인자는 치료하거나 예방할 질환 또는 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 의학적 상태가 포함될 수 있다. 치료를 위한 적절한 용량을 결정하기 위해 필요한 계산의 추가의 개량은 특히 본원에 개시된 용량 정보 및 검정에 비추어 관련 기술분야의 기술자에 의해 일상적으로 이루어진다. 용량은 적절한 용량-반응 데이터와 함께 사용되는 용량을 결정하기 위해 공지된 검정을 이용하여 결정될 수 있다. 개별 환자의 용량은 질환의 진행을 모니터링하면서 조정될 수 있다. 용량이 효과적인 농도에 도달하거나 그를 유지하기 위해 조정될 필요가 있는지를 보기 위해 환자에서 표적화가능한 구축물 또는 복합체의 혈액 수준을 측정할 수 있다. 약물유전체학을 이용하여 표적화가능한 구축물 및/또는 복합체, 및 그의 용량이 주어진 개체에 대해 가장 효과적일 가능성이 있는지를 결정할 수 있다 (Schmitz *et al.*, *Clinica Chimica Acta* 308: 43-53, 2001; Steimer *et al.*, *Clinica Chimica Acta* 308: 33-41, 2001).

[0380] 일반적으로, 체중을 기준으로 하는 용량은 약 0.01 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 예컨대 약 0.01 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 0.01 μg 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 0.01 μg 내지 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 0.01 μg 내지 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 0.01 μg 내지 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 0.01 μg 내지 약 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 0.1 μg 내지 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 0.1 μg 내지 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 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 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 1 μg 내지 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 1 μg 내지 약 10 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 10 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 10 μg 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 10 μg 내지 약 50 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 약 10 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 10 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 1 mg/kg 체중, 약 50 μg 내지 약 100 $\mu\text{g/kg}$ 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.

[0381] 용량은 매일, 매주, 매월 또는 매년마다 1회 이상, 또는 심지어 2 내지 20 년마다 1회로 제공될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 체액 또는 조직에서 표적화가능한 구축물 또는 복합체의 측정된 체류 시간 및 농도

를 기준으로 하여 투여를 위한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 본 발명의 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피하, 흉막내, 척추강내, 강내로, 카테터를 통한 관주에 의해, 또는 직접적인 병변내 주사에 의한 것일 수 있다. 이는 매일 1회 이상, 매주 1회 이상, 매월 1회 이상, 및 매년 1회 이상 투여될 수 있다.

[0382] 상기 기재는 본 발명의 여러 측면 및 실시양태를 기재한다. 본 특허 출원은 상기 측면 및 실시양태의 모든 조합 및 치환을 고려한다.

[0383] 실시예

[0384] 본 발명은 이제 일반적으로 기재되고, 하기 실시예를 참고하여 더욱 용이하게 이해될 것이며, 하기 실시예는 본 발명의 특정 측면 및 실시양태를 기재하기 위한 목적으로만 포함되며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0385] 실시예 1 - NKG2D 결합 도메인은 NKG2D에 결합한다

[0386] NKG2D-결합 도메인은 정제된 재조합 NKG2D에 결합한다

[0387] 인간, 마우스 또는 시노물구스 NKG2D 엑토도메인의 핵산 서열을 인간 IgG1 Fc 도메인을 코딩하는 핵산 서열과 융합하고, 발현하고자 하는 포유류 세포에 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 미리 흡착된 웰에 첨가하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다제에 접합되어 있고, Fc 교차-반응성을 피하기 위해 인간 카파 경쇄를 특이적으로 인식하는 이차 항체를 이용하여 일차 항체 결합을 검출하였다. 서양고추냉이 퍼옥시다제에 대한 기질인 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB)을 결합 신호를 가시화하기 위해 웰에 첨가하였고, 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. NKG2D-결합 도메인 클론, 이소타입 대조군 또는 양성 대조군 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인, 또는 이바이오 사이언스(eBioscience)에서 입수가 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함)을 각각의 웰에 첨가하였다.

[0388] 이소타입 대조군은 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 대해 최소의 결합을 나타낸 반면에, 양성 대조군은 재조합 항원에 가장 강력하게 결합하였다. 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은 인간, 마우스 및 시노물구스 재조합 NKG2D-Fc 단백질에 걸쳐 결합을 입증하였지만, 클론마다 친화도가 달랐다. 일반적으로, 각각의 항-NKG2D 클론은 유사한 친화도로 인간 (도 3) 및 시노물구스 (도 4) 재조합 NKG2D-Fc에 결합하였지만, 마우스 (도 5) 재조합 NKG2D-Fc에 대해서는 더 낮은 친화도를 가졌다.

[0389] NKG2D-결합 도메인은 NKG2D를 발현하는 세포에 결합한다

[0390] EL4 마우스 림프종 세포주는 인간 또는 마우스 NKG2D-CD3 제타 신호전달 도메인 키메라 항원 수용체를 발현하도록 조작되었다. NKG2D-결합 클론, 이소타입 대조군 또는 양성 대조군을 100 nM 농도로 사용하여, EL4 세포 상에서 발현된 세포외 NKG2D를 염색하였다. 항체 결합을 형광단-접합된 항-인간 IgG 이차 항체를 이용하여 검출하였다. 세포를 유동 세포분석법에 의해 분석하였고, 백그라운드 대비 배수 (FOB)를 모 EL4 세포와 비교하여 NKG2D 발현 세포의 평균 형광 강도 (MFI)를 이용하여 계산하였다.

[0391] 모든 클론에 의해 생산된 NKG2D-결합 도메인은 인간 및 마우스 NKG2D를 발현하는 EL4 세포에 결합하였다. 양성 대조군 항체 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인, 또는 이바이오 사이언스에서 입수가 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함)는 최상의 FOB 결합 신호를 제공하였다. 각각의 클론에 대한 NKG2D-결합 친화도는 인간 NKG2D (도 6) 및 마우스 (도 7) NKG2D를 발현하는 세포에서 유사하였다.

[0392] 실시예 2 - NKG2D-결합 도메인은 천연 리간드가 NKG2D에 결합하는 것을 차단한다

[0393] ULBP-6과의 경쟁

[0394] 재조합 인간 NKG2D-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, 비-특이적 결합을 감소시키기 위해 상기 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하였다. 포화 농도의 ULBP-6-His-비오틴을 웰에 첨가한 다음, NKG2D-결합 도메인 클론을 첨가하였다. 2-시간 인큐베이션 이후, 웰을 세척하고, NKG2D-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 ULBP-6-His-비오틴을 서양고추냉이 퍼옥시다제에 접합된 스트렙타비딘 및 TMB 기질에 의해 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 백그라운드를 차감한 후에, NKG2D-결합 도메인과 NKG2D-Fc 단백질의 특이적 결합을 웰에서 NKG2D-Fc 단백질과의 결합이 차단된 ULBP-6-His-비오틴의 백분율로부터 계산하였다. 양성 대조군 항체 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함함) 및 다양한

NGK2D-결합 도메인은 ULBP-6이 NGK2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소타입 대조군은 ULBP-6과 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 8). ULBP-6 서열은 SEQ ID NO:108로 나타내어진다.

MAAAAIPALLLCLPLLFLLFGWSRARRDDPHSLCYDITVIPKFRPGPRWCAVQ
GQVDEKTFLLHYDCGNKTVTPVSPLGKKLNVTMAWKAQNPVLREVVDILTEQ
LLDIQLENYTPKEPLTLQARMSCEQKAEGHSSGSWQFSIDGQTFLFDSEKRM
WTTVHPGARKMKKEKWENDKDVAMSFHYISMGDCIGWLEDFLMGMDSTLEP
SAGAPLAMSSGTTQLRATATTLLCCLLILPCFILPGI (SEQ ID NO:108)

[0395]

MICA와의 경쟁

[0396]

제조합 인간 MICA-Fc 단백질을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, 비-특이적 결합을 감소시키기 위해 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하였다. NGK2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음, NGK2D-결합 도메인을 첨가하였다. 인큐베이션 및 세척 이후, MICA-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NGK2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 이용하여 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 백그라운드를 차감한 후에, NGK2D-결합 도메인과 NGK2D-Fc 단백질의 특이적 결합을 MICA-Fc 코팅된 웰과의 결합이 차단된 NGK2D-Fc-비오틴의 백분율로부터 계산하였다. 양성 대조군 항체 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함함) 및 다양한 NGK2D-결합 도메인은 MICA가 NGK2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소타입 대조군은 MICA와 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 9).

[0397]

[0398]

Rae-1 텔타와의 경쟁

[0399]

제조합 마우스 Rae-1텔타-Fc (알앤디 시스템즈(R&D Systems)로부터 구입함)를 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, 비-특이적 결합을 감소시키기 위해 웰을 소 혈청 알부민으로 차단하였다. 마우스 NGK2D-Fc-비오틴을 웰에 첨가한 다음, NGK2D-결합 도메인을 첨가하였다. 인큐베이션 및 세척 후에, Rae-1텔타-Fc 코팅된 웰에 결합된 채로 남아있는 NGK2D-Fc-비오틴을 스트렙타비딘-HRP 및 TMB 기질을 이용하여 검출하였다. 흡광도를 450 nM에서 측정하고, 540 nM에서 보정하였다. 백그라운드를 차감한 후에, NGK2D-결합 도메인과 NGK2D-Fc 단백질의 특이적 결합을 Rae-1텔타-Fc 코팅된 웰과의 결합이 차단된 NGK2D-Fc-비오틴의 백분율로부터 계산하였다. 양성 대조군 (SEQ ID NO:101-104로부터 선택된 중쇄 및 경쇄 가변 도메인, 또는 이바이오사이언스에서 입수가 가능한 항-마우스 NGK2D 클론 MI-6 및 CX-5를 포함함) 및 다양한 NGK2D-결합 도메인 클론은 Rae-1텔타가 마우스 NGK2D에 결합하는 것을 차단한 반면에, 이소타입 대조군 항체는 Rae-1텔타와 거의 경쟁하지 않는 것으로 보였다 (도 10).

[0400]

실시예 3 - NGK2D-결합 도메인 클론은 NGK2D를 활성화시킨다

[0401]

인간 및 마우스 NGK2D의 핵산 서열을 CD3 제타 신호전달 도메인을 코딩하는 핵산 서열에 융합시켜 키메라 항원 수용체 (CAR) 구축물을 수득하였다. 이어서, NGK2D-CAR 구축물을 김슨(Gibson) 조립체를 이용하여 레트로바이러스 벡터에 클로닝시키고, 레트로바이러스 생산을 위해 expi293 세포에 형질감염시켰다. EL4 세포를 8 µg/mL 폴리브렌과 함께 NGK2D-CAR을 함유하는 바이러스로 감염시켰다. 감염 24 시간 후에, EL4 세포에서 NGK2D-CAR의 발현 수준을 유동 세포분석법에 의해 분석하고, 세포 표면 상에서 높은 수준의 NGK2D-CAR을 발현하는 클론을 선택하였다.

[0402]

NGK2D-결합 도메인이 NGK2D를 활성화시키는지 여부를 결정하기 위해, 이들을 마이크로플레이트의 웰에 흡착시켰고, NGK2D-CAR EL4 세포를 항체 단편-코팅된 웰 상에서 4 시간 동안 브레펠딘-A 및 모넨신의 존재하에 배양하였다. NGK2D 활성화에 대한 지표인 세포내 TNF-α 생산을 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. TNF-α 양성 세포의 백분율을 양성 대조군으로 처리된 세포에 대해 정규화하였다. 모든 NGK2D-결합 도메인은 인간 NGK2D (도 11) 및 마우스 NGK2D (도 12) 둘 다를 활성화시켰다.

[0403]

실시예 4 - NGK2D-결합 도메인은 NK 세포를 활성화시킨다

[0404]

일차 인간 NK 세포

[0405]

말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 이용하여 인간 말초 혈액 비피 코트로부터 분리하였다. NK 세포 (CD3⁺ CD56⁺)를 자성 비드에 의한 음성 선택을 이용하여 PBMC로부터 분리하였고, 분리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 >95%이었다. 이어서, 분리된 NK 세포를 NGK2D-결합 도메인이 흡착되어 있는 마이크로플레이트의 웰로 옮기기 전에, 이들을 100 ng/mL IL-2를 함유하는 배지에서 24-48 시간 동안 배양하였고, 형광단-접합된 항

-CD107a 항체, 브레펠딘-A, 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양하였다. 배양 후에, NK 세포를 CD3, CD56 및 IFN- γ 에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN- γ 염색을 CD3⁻CD56⁺ 세포에서 분석하여, NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN- γ 이중-양성 세포에서의 증가는 1개의 수용체보다는 2개의 활성화 수용체의 결속을 통한 보다 양호한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (예를 들어, SEQ ID NO:101 또는 SEQ ID NO:103으로 나타내어지는 중쇄 가변 도메인, 및 SEQ ID NO:102 또는 SEQ ID NO:104로 나타내어지는 경쇄 가변 도메인)은 이소타입 대조군에 비해 CD107a⁺ 및 IFN- γ ⁺가 되는 NK 세포의 높은 백분율을 나타내었다 (도 13 & 도 14는 NK 세포 준비를 위해 상이한 공여자의 PBMC를 각각 사용하는 2회의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

[0406] 일차 마우스 NK 세포

[0407] 비장을 C57B1/6 마우스로부터 입수하였고, 70 μ m 세포 스트레이너를 통해 분쇄하여, 단일 세포 현탁액을 수득하였다. 세포를 펠렛화하고, ACK 용해 완충제 (써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)으로부터 구입함, #A1049201; 155 mM 염화암모늄, 10 mM 중탄산칼륨, 0.01 mM EDTA) 중에 재현탁시켜, 적혈구를 제거하였다. NK 세포 단리를 위해 수확하고 준비하기 전에 남아있는 세포를 100 ng/mL hIL-2와 함께 72 시간 동안 배양하였다. 이어서, 자성 비드를 사용하는 음성 고갈 기술을 이용하여 비장 세포로부터 NK 세포 (CD3⁻NK1.1⁺)를 전형적으로 >90% 순도로 단리하였다. 정제된 NK 세포를 NKG2D-결합 도메인이 흡착되어 있는 마이크로플레이트의 웰로 옮기기 전에, 이들을 100 ng/mL mIL-15를 함유하는 배지에서 48 시간 동안 배양하고, 형광단-접합된 항-CD107a 항체, 브레펠딘-A, 및 모넨신을 함유하는 배지에서 배양하였다. NKG2D-결합 도메인-코팅된 웰에서 배양한 후에, NK 세포를 CD3, NK1.1 및 IFN- γ 에 대한 형광단-접합된 항체를 사용하여 유동 세포분석법에 의해 검정하였다. CD107a 및 IFN- γ 염색을 CD3⁻NK1.1⁺ 세포에서 분석하여 NK 세포 활성화를 평가하였다. CD107a/IFN- γ 이중-양성 세포에서의 증가는 1개의 수용체보다는 2개의 활성화 수용체의 결속을 통한 보다 양호한 NK 세포 활성화를 나타낸다. NKG2D-결합 도메인 및 양성 대조군 (이바이오사이언스에서 입수가 가능한 항-마우스 NKG2D 클론 MI-6 및 CX-5로부터 선택됨)은 이소타입 대조군에 비해 CD107a⁺ 및 IFN- γ ⁺가 되는 NK 세포의 높은 백분율을 나타내었다 (도 15 & 도 16은 NK 세포 준비를 위해 상이한 마우스를 각각 사용하는 2회의 독립적인 실험으로부터의 데이터를 나타냄).

[0408] 실시예 5 - NKG2D-결합 도메인은 표적 종양 세포의 세포독성을 가능하게 한다

[0409] 인간 및 마우스 일차 NK 세포 활성화 검정은 NKG2D-결합 도메인과 함께 인큐베이션한 후에 NK 세포 상의 증가된 세포독성 마커를 입증하였다. 이것이 증가된 종양 세포 용해로 해석되는지 여부를 다루기 위해, 각각의 NKG2D-결합 도메인을 단일특이적 항체로 발달시킨 세포-기반 검정을 이용하였다. Fc 단편 영역은 1개의 표적화 아암으로서 사용된 반면에, Fab 단편 영역 (NKG2D-결합 도메인)은 또 다른 표적화 아암으로서 작용하여, NK 세포를 활성화시켰다. 인간 기원이며 높은 수준의 Fc 수용체를 발현하는 THP-1 세포를 종양 표적으로서 사용하였고, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) DELFIA 세포독성 키트를 사용하였다. THP-1 세포를 BATDA 시약으로 표지화하고, 배양 배지에서 10⁵/mL로 재현탁시켰다. 이어서, 표지화된 THP-1 세포를 마이크로타이터 플레이트의 웰에서 37°C에서 3 시간 동안 NKG2D 항체 및 단리된 마우스 NK 세포와 조합하였다. 인큐베이션 후에, 20 μ L의 배양물 상청액을 제거하고, 200 μ L의 유로폼 용액과 혼합하고, 어두운 곳에서 진탕하면서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 시간-분해 형광 모듈을 구비한 페라스타(PheraStar) 플레이트 판독기에 의해 시간에 걸쳐 형광을 측정하였고 (여기 337 nM, 방출 620 nM), 특이적 용해를 키트 지침에 따라 계산하였다.

[0410] 양성 대조군, Fc에 접합된 ULBP-6 (NKG2D에 대한 천연 리간드)은 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 표적 세포의 증가된 특이적 용해를 나타내었다. NKG2D 항체 또한 THP-1 표적 세포의 증가된 특이적 용해를 나타낸 반면에, 이소타입 대조군 항체는 감소된 특이적 용해를 나타내었다. 점선은 항체를 첨가하지 않고 마우스 NK 세포에 의한 THP-1 세포의 특이적 용해를 나타낸다 (도 17).

[0411] 실시예 6 - NKG2D 항체는 높은 열안정성을 나타낸다

[0412] NKG2D-결합 도메인의 용점을 시차 주사 형광측정법을 이용하여 검정하였다. 외삽된 겉보기 용점은 전형적인 IgG1 항체에 비해 높았다 (도 18).

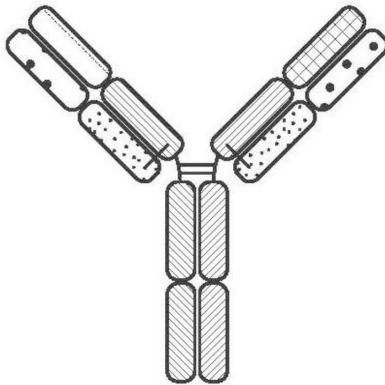
[0413] 실시예 7 - NKG2D와 CD16을 가교시킴으로써 인간 NK 세포의 상충작용적 활성화

- [0414] 일차 인간 NK 세포 활성화 검정
- [0415] 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 밀도 구배 원심분리를 이용하여 말초 인간 혈액 버피 코트로부터 분리하였다. 음성 자성 비드 (스텝셀(StemCell) # 17955)를 사용하여 NK 세포를 PBMC로부터 정제하였다. NK 세포는 유동 세포분석법에 의해 측정된 바와 같이 $>90\%$ $CD3^{-}CD56^{+}$ 이었다. 이어서, 세포를 활성화 검정에서 사용하기 전에 100 ng/mL hIL-2 (페프로테크(Peprotech) #200-02)를 함유하는 배지에서 48 시간 동안 확장시켰다. 항체를 96-웰 편평 바닥 플레이트 상에 $100\text{ }\mu\text{L}$ 멸균 PBS 중 $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ (항-CD16, 바이오레전드(Biolegend) # 302013) 및 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ (항-NKG2D, 알앤디 #MAB139)의 농도로 밤새 4°C 에서 코팅한 후, 웰을 철저히 세척하여 과잉의 항체를 제거하였다. 탈과립화를 평가하기 위해, IL-2-활성화된 NK 세포를 100 ng/mL 인간 IL2 (hIL2) 및 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ APC-접합된 항-CD107a mAb (바이오레전드 # 328619)로 보충된 배양 배지 중에서 5×10^5 세포/mL로 재현탁시켰다. 이어서, 1×10^5 세포/웰을 항체 코팅된 플레이트 상에 첨가하였다. 단백질 수송 억제제 브레펠딘 A (BFA, 바이오레전드 # 420601) 및 모넨신 (바이오레전드 # 420701)을 각각 1:1000 및 1:270의 최종 희석으로 첨가하였다. 플레이트된 세포를 37°C 에서 5% CO_2 하에 4 시간 동안 인큐베이션하였다. IFN- γ 의 세포내 염색을 위해, NK 세포를 항-CD3 (바이오레전드 #300452) 및 항-CD56 mAb (바이오레전드 # 318328)로 표지화하고, 후속적으로 고정하고, 투과화시키고, 항-IFN- γ mAb (바이오레전드 # 506507)로 표지화하였다. NK 세포를 살아있는 $CD56^{+}CD3^{-}$ 세포 상에 게이팅한 후에 유동 세포분석법에 의해 CD107a 및 IFN- γ 의 발현에 대해 분석하였다.
- [0416] 수용체 조합물의 상대적인 효능을 연구하기 위해, 플레이트-결합된 자극에 의한 NKG2D 또는 CD16의 가교 및 두 수용체의 공동 가교를 수행하였다. 도 19 (도 19a-19c)에 제시된 바와 같이, CD16 및 NKG2D의 조합된 자극은 매우 상승된 수준의 CD107a (탈과립화) (도 19a) 및/또는 IFN- γ 생산 (도 19b)을 나타내었다. 점선은 각각의 수용체의 개별 자극의 상가적 효과를 나타낸다.
- [0417] 항-CD16, 항-NKG2D, 또는 두 모노클로날 항체의 조합물에 의한 플레이트-결합된 자극 4 시간 후에 IL-2-활성화된 NK 세포의 CD107a 수준 및 세포내 IFN- γ 생산을 분석하였다. 그래프는 평균 ($n = 2$) $\pm$ Sd를 나타낸다. 도 19a는 CD107a의 수준을 입증하고; 도 19b는 IFN- γ 의 수준을 입증하고; 도 19c는 CD107a 및 IFN- γ 의 수준을 입증한다. 도 19a-19c에 제시된 데이터는 5명의 상이한 건강한 공여자를 이용한 5회의 독립적인 실험을 대표한다.
- [0418] **실시예 8 - 표적 세포의 삼중특이적 결합 단백질 (TriNKET)-매개된 증진된 세포독성**
- [0419] 인간 암 세포주 상에서의 CXCR4의 발현
- [0420] 인간 암 세포주를 유동 세포분석법을 이용하여 CXCR4의 표면 발현에 대해 스크리닝하였다. 인간 CXCR4 (클론 12G5)에 대해 상업적으로 입수가 가능한 항체를 세포 염색을 위해 사용하였다. 세포주를 배양물로부터 수확하였고, 염색하기 전에 세포를 FACS 완충제로 세척하였다. 세포를 항-CXCR4 또는 상응하는 이소타입 대조군 항체와 함께 얼음 상에서 20 분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 세척하고, 분석을 위해 FACS 완충제 중에 재현탁시켰다. CXCR4 염색을 이소타입 대조군 항체와 비교하였다.
- [0421] 도 35는 Raji 인간 B 세포 림프종 세포주의 표면 상에서의 CXCR4의 발현을 도시한다. Raji 세포는 이소타입 대조군 항체와 비교하여 CXCR4에 대해 특이적인 항체에 의해 염색할 때 결합 중앙 형광 강도 (MFI)에서의 대략 로그 시프트를 입증하였다.
- [0422] 세포독성 검정
- [0423] PBMC를 밀도 구배 원심분리를 이용하여 인간 말초 혈액 버피 코트로부터 분리하였다. 분리된 PBMC를 세척하고, NK 세포 분리를 위해 준비하였다. NK 세포를 자성 비드에 의한 음성 선택 기술을 이용하여 분리하였다. 달성된 분리된 NK 세포의 순도는 전형적으로 90% $CD3^{-}CD56^{+}$ 초과이었다. 분리된 NK 세포를 시토카인없이 밤새 인큐베이션하였고, 다음 날 세포독성 검정에서 사용하였다.
- [0424] CD16-F158V를 발현하도록 형질도입된 KHYG-1 세포를 사용하여, 이중 NKG2D 및 CD16 자극의 기여를 조사하였다. 10 ng/mL IL-2를 갖는 10% HI-FBS-RPMI-1640 중에서 KHYG-1-CD16V 세포를 유지하였다. 사멸 검정에서 이펙터 세포로서 사용하기 전날, KHYG-1-CD16V 세포를 배양물로부터 수확하고, 세포를 IL-2 함유 배지로부터 세척하였다. 세척한 후에, KHYG-1 세포를 10% HI-FBS-RPMI-1640 중에 재현탁시키고, 시토카인없이 밤새 휴지시켰다.
- [0425] KHYG-1-CD16V 세포독성 검정

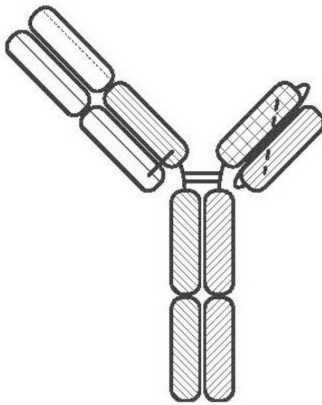
- [0426] 도 36은 CXCR4-표적화된 TriNKET가 용량-의존성 방식으로 Raji 표적 세포의 KHYG-1 사멸을 증진시킴을 도시한다. KHYG-1 세포는 10:1 이펙터-대-표적 비에서 Raji 세포에 대해 약한 활성을 나타내었고, 표적 세포의 약 6% 용해를 가졌다. CXCR4에 대한 모노클로날 항체, H2515H7은 KHYG-1 활성을 증진시킬 수 있었다. H2515H7 CXCR4 결합 도메인을 사용하는 3가지 TriNKET를 3가지 상이한 NKG2D 결합 도메인을 이용하여 설계하였다. 시험한 TriNKET는 A49-TriNKET-CXCR4-H2515H7 (클론 ADI-27749로부터의 NKG2D-결합 도메인 및 H2515H7로부터 유래된 CXCR4-결합 도메인), A44-TriNKET-CXCR4-H2515H7 (클론 ADI-27744로부터의 NKG2D-결합 도메인 및 H2515H7로부터 유래된 CXCR4-결합 도메인), 및 C26-TriNKET-CXCR4-H2515H7 (클론 ADI-28226으로부터의 NKG2D-결합 도메인 및 H2515H7로부터 유래된 CXCR4-결합 도메인)이었다. 3가지 모든 TriNKET는 모노클로날 항체에 비해 증진된 효능 및 Raji 표적 세포의 최대 용해를 나타내었다.
- [0427] DELFIA 세포독성 검정
- [0428] 관심 표적을 발현하는 인간 암 세포주를 배양물로부터 수확하고, HBS로 세척하고, BATDA 시약 (퍼킨 엘머, AD0116)으로의 표지화를 위해 성장 배지 중에서 10^6 세포/mL로 재현탁시켰다. 표적 세포의 표지화를 위해 제조자의 지침을 따랐다. 표지화 후에, 세포를 HBS로 3회 세척하고, 배양 배지 중에서 0.5×10^5 세포/mL로 재현탁시켰다. 백그라운드 웰을 제조하기 위해, 분취량의 표지된 세포를 따로 두고, 세포를 배지로부터 회전시켰다. 100 μ L의 배지를 주의해서 웰에 삼중으로 첨가하여, 펠렛화된 세포의 교란을 피하였다. 100 μ L의 BATDA-표지화된 세포를 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 표적 세포로부터 자발적 방출을 위해 웰을 저장하고, 1% 트리톤-X를 첨가함으로써 표적 세포의 용해를 위해 웰을 준비하였다. 관심 종양 표적에 대한 모노클로날 항체 또는 TriNKET를 배양 배지에서 희석하고, 50 μ L의 희석된 mAb 또는 TriNKET를 각각의 웰에 첨가하였다. 휴지된 NK 세포를 배양물로부터 수확하고, 세척하고, 배양 배지 중에서 원하는 이펙터 세포 대 표적 세포 비에 따라 1.0×10^5 - 2.0×10^6 세포/mL로 재현탁시켰다. 50 μ L의 NK 세포를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하여, 총 200 μ L 배양물 부피를 제공하였다. 검정을 진행하기 전에, 플레이트를 37°C에서 5% CO₂하에 2-4 시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0429] 2-3 시간 동안 배양한 후에, 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 세포를 200xg에서 5 분 동안 원심분리에 의해 펠렛화하였다. 20 μ L의 배양물 상청액을 제조자로부터 공급된 깨끗한 마이크로플레이트로 옮기고, 200 μ L의 실온 유로폼 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 보호하고, 플레이트 진탕기 상에서 250 rpm에서 15 분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 스펙트라맥스(SpectraMax)[®] i3X 장비 (몰레큘라 디바이스(Molecular Devices))를 이용하여 판독하고, 퍼센트 특이적 용해를 다음과 같이 계산하였다: (% 특이적 용해 = (실험적 방출 - 자발적 방출) / (최대 방출 - 자발적 방출)) x 100).
- [0430] 일차 인간 NK 세포독성 검정
- [0431] 도 37은 CXCR4-표적화된 TriNKET가 CXCR4 양성 종양 세포주 Raji의 일차 NK 세포 사멸을 증진시킴을 도시한다. 인간 NK 세포는 5:1 이펙터-대-표적 비에서 Raji 세포에 대해 약한 활성을 나타내었고, 표적 세포의 8% 용해를 가졌다. CXCR4에 대한 모노클로날 항체, H2515H7은 NK 세포 활성을 약 15% 용해로 증진시킬 수 있었다. H2515H7 CXCR4 결합 도메인을 사용하는 3가지 TriNKET를 3가지 상이한 NKG2D 결합 도메인을 이용하여 설계하였다. 3가지 모든 TriNKET는 모노클로날 항체에 비해 증진된 NK 세포 매개된 용해 나타내었다.
- [0432] 참고문헌의 도입
- [0433] 본원에 인용된 각각의 특허 문헌 및 과학 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참고로 포함된다.
- [0434] 등가물
- [0435] 본 발명은 그의 취지 또는 필수 특징을 벗어나지 않고 다른 특정한 형태로 실시될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기 보다는 모든 측면에서 설명하는 것으로 고려된다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 기재에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 지정되고, 청구범위의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화는 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

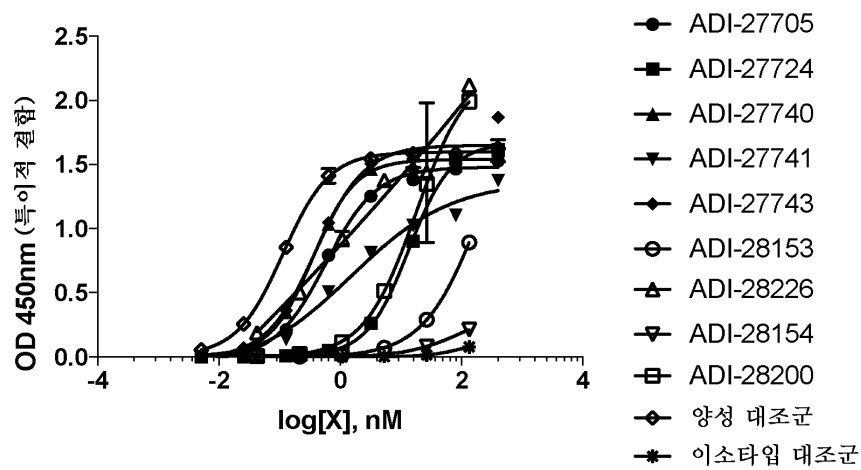
도면1



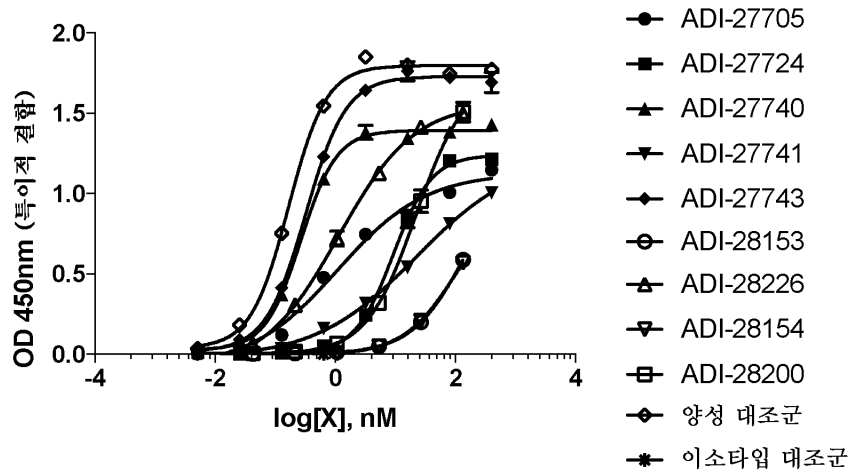
도면2



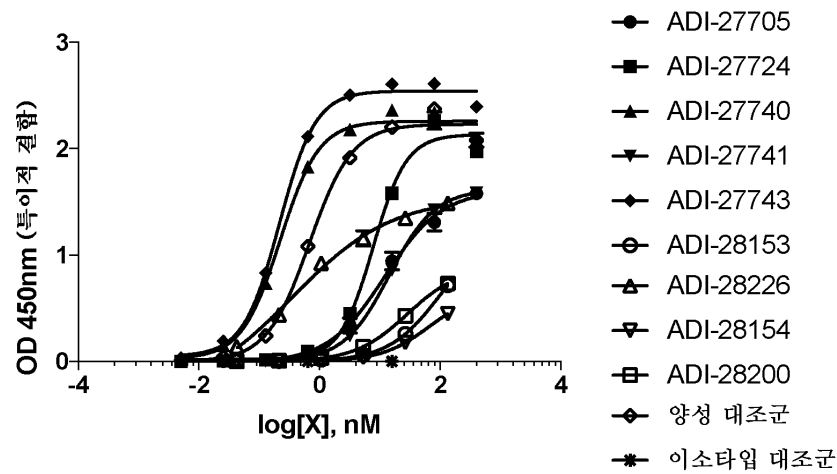
도면3



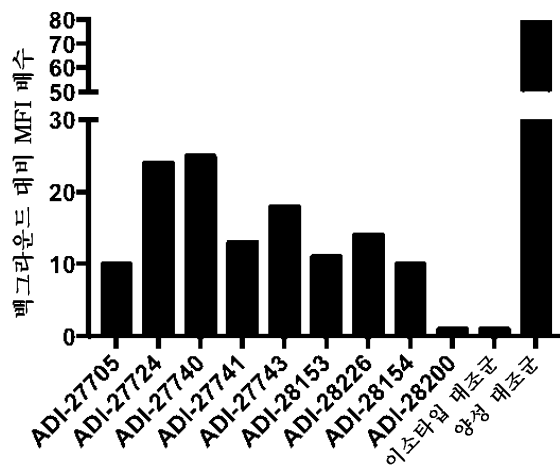
도면4



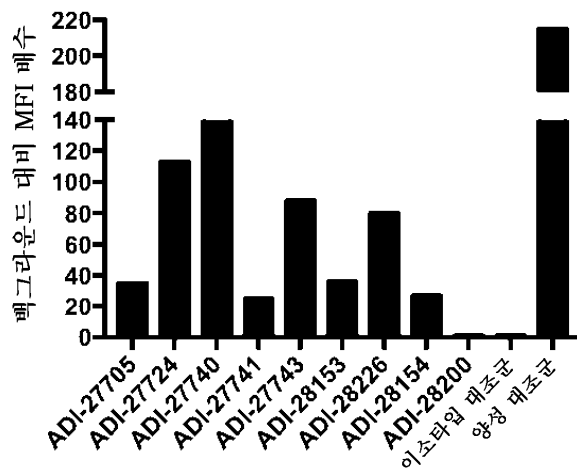
도면5



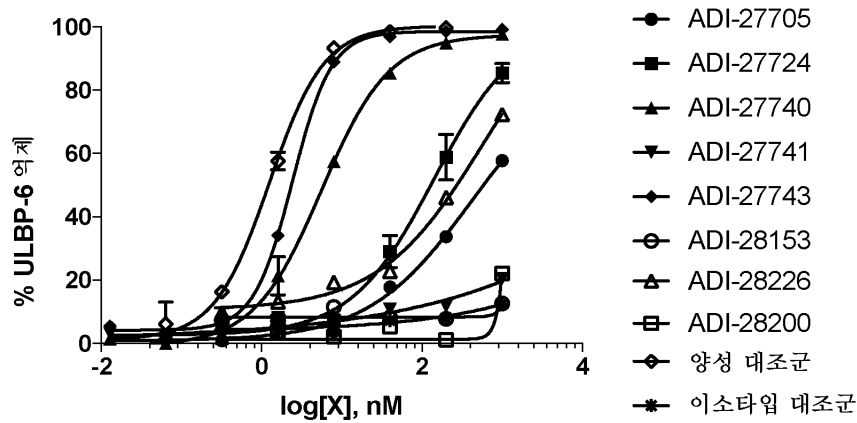
도면6



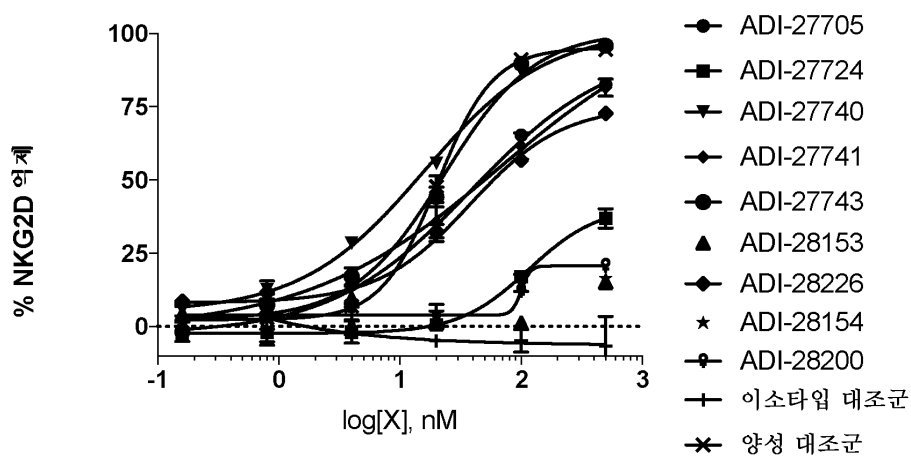
도면7



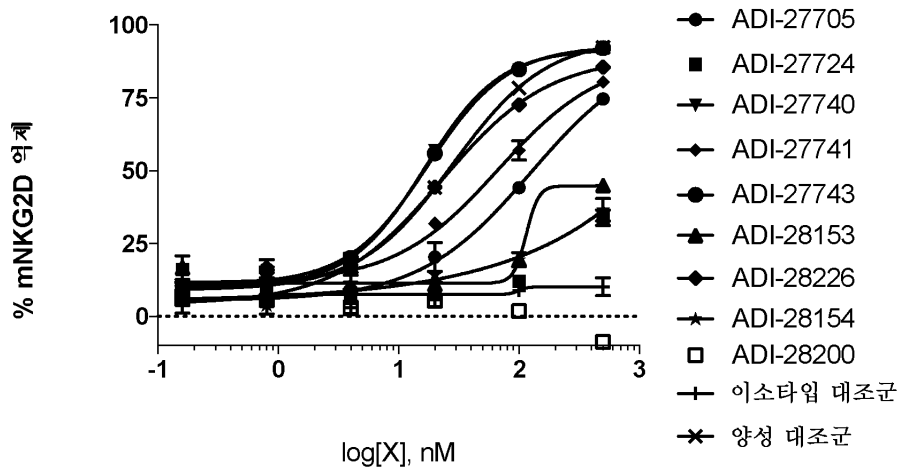
도면8



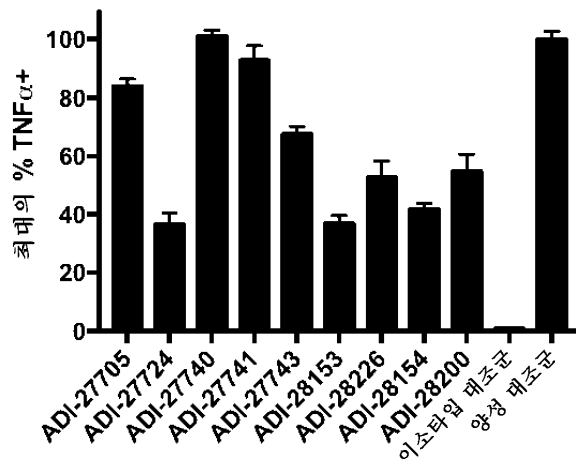
도면9



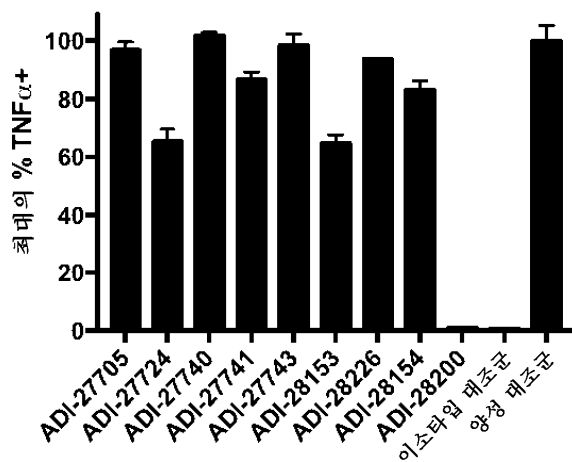
도면10



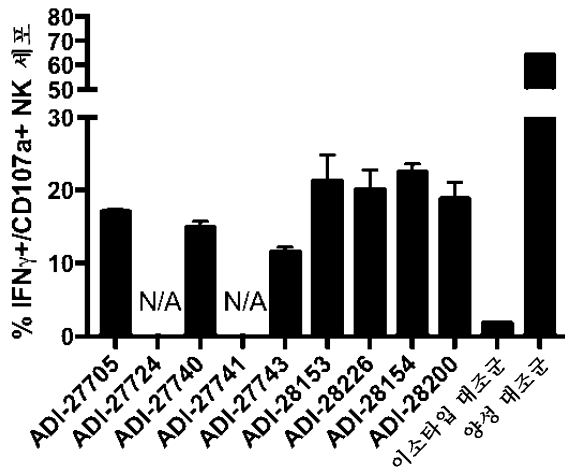
도면11



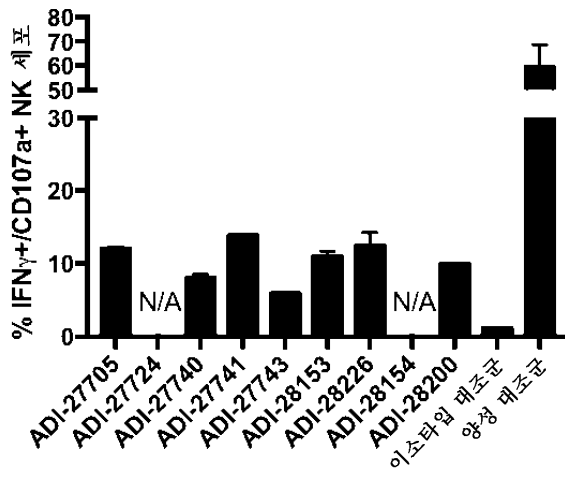
도면12



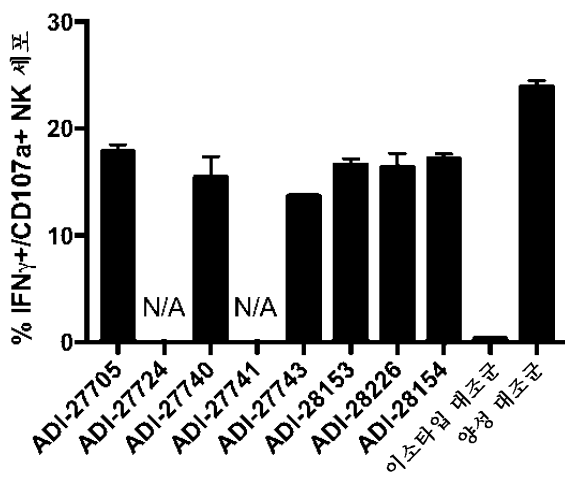
도면13



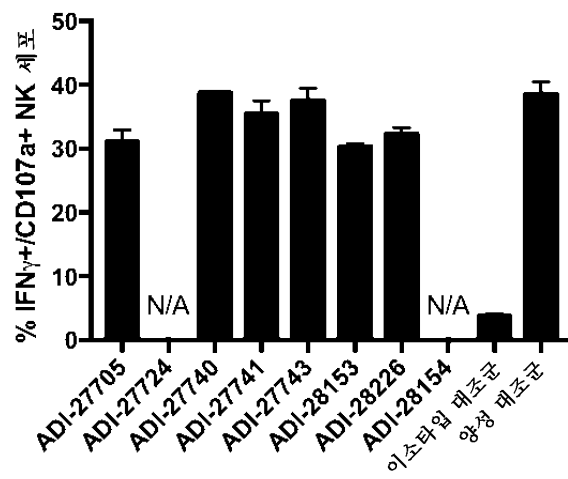
도면14



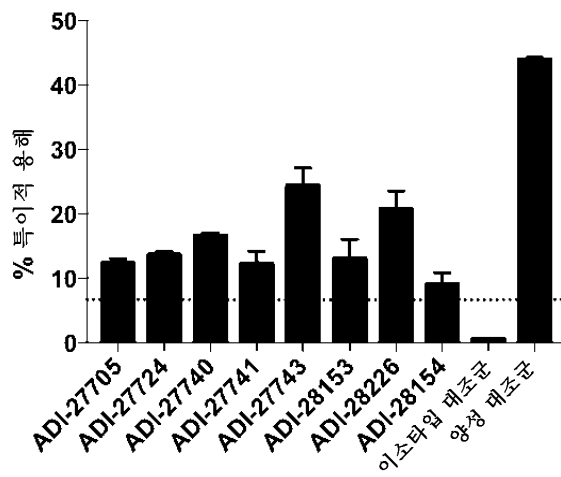
도면15



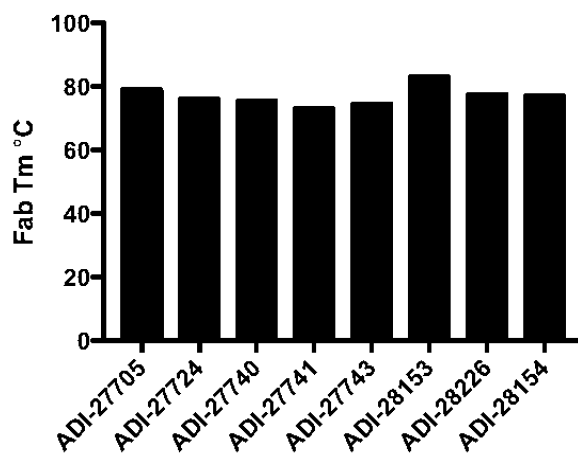
도면16



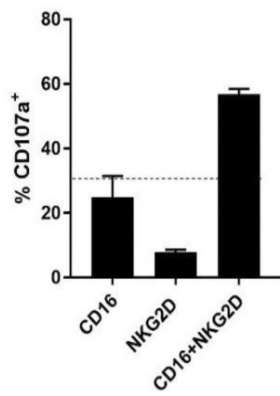
도면17



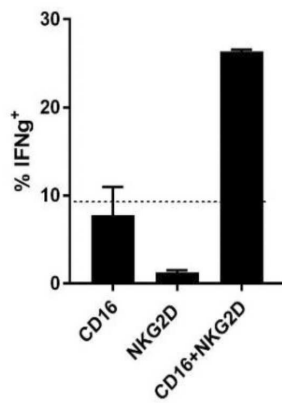
도면18



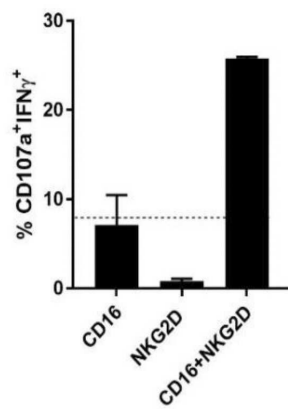
도면19a



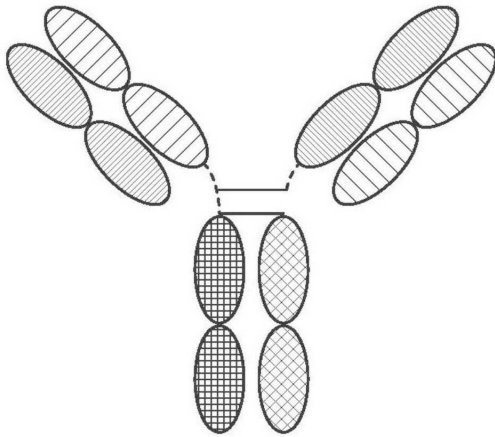
도면19b



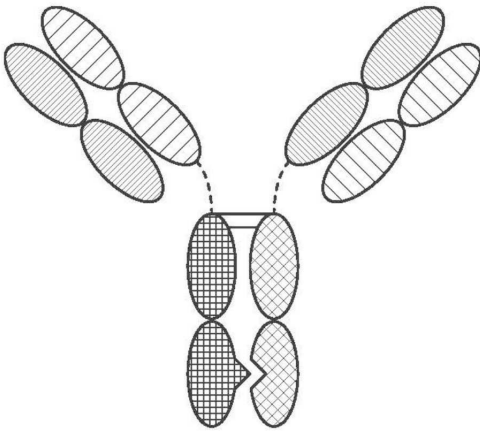
도면19c



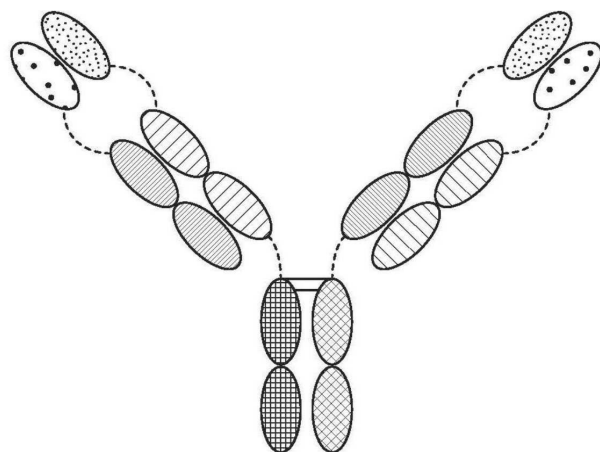
도면20



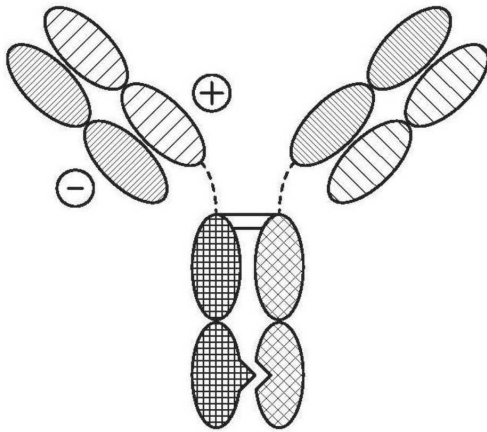
도면21



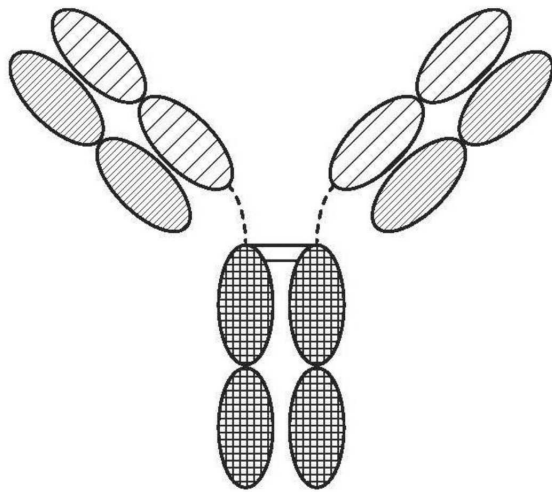
도면22



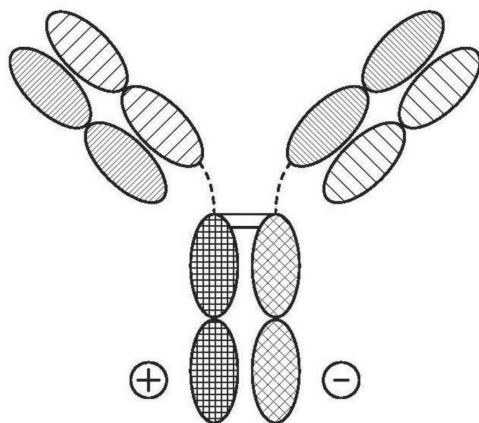
도면23



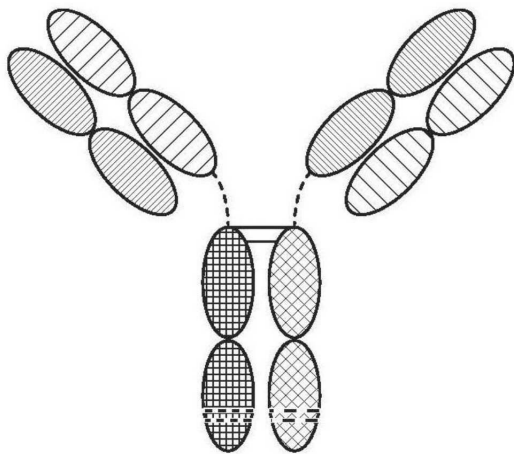
도면24



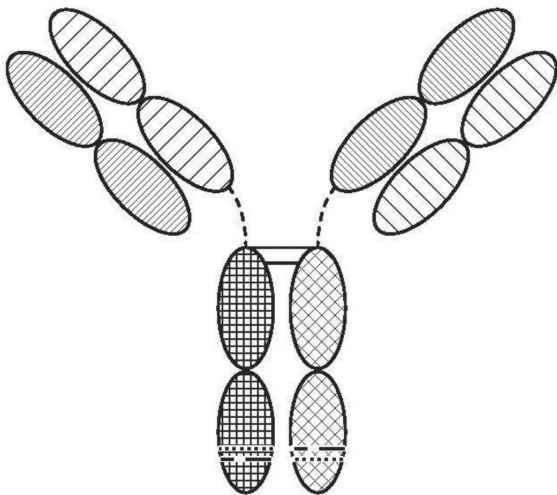
도면25



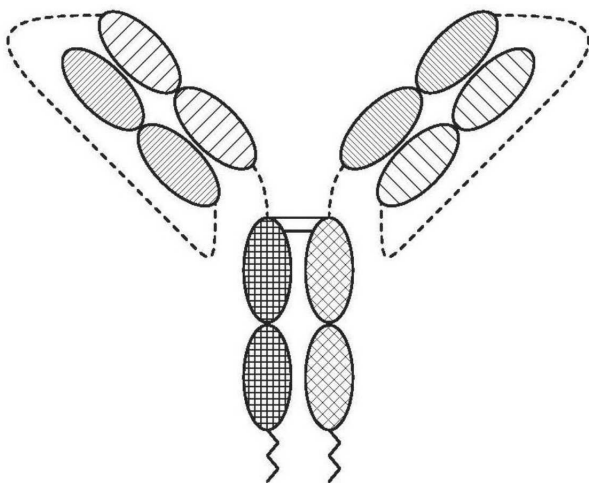
도면26



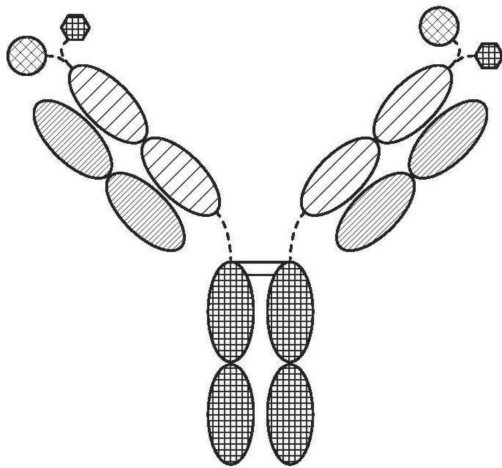
도면27



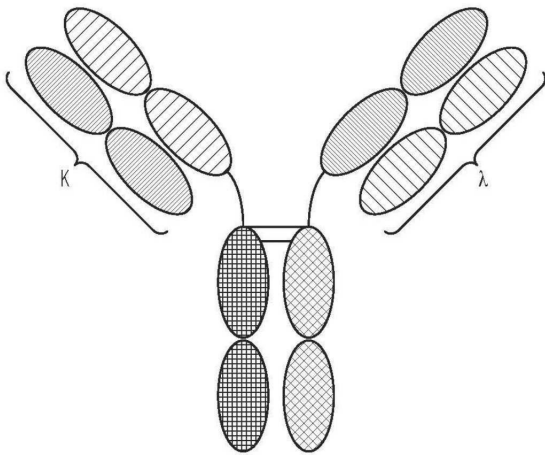
도면28



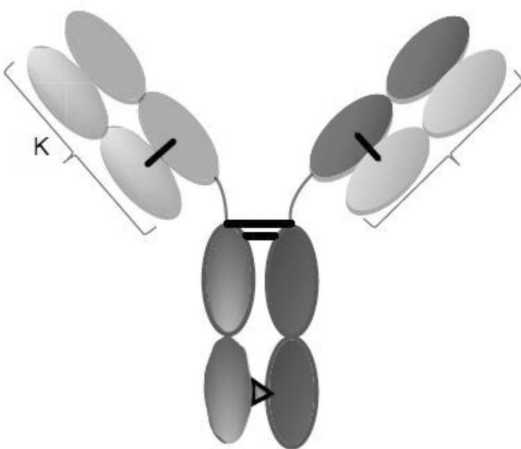
도면29



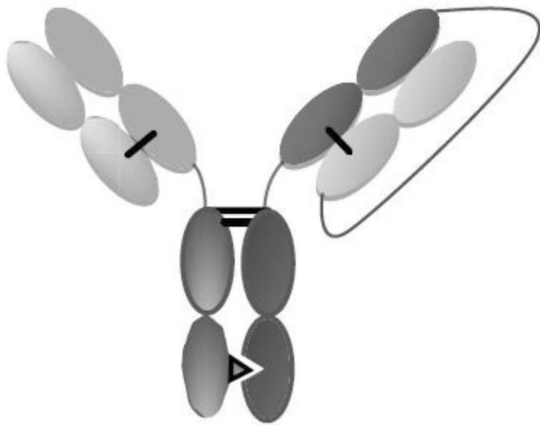
도면30a



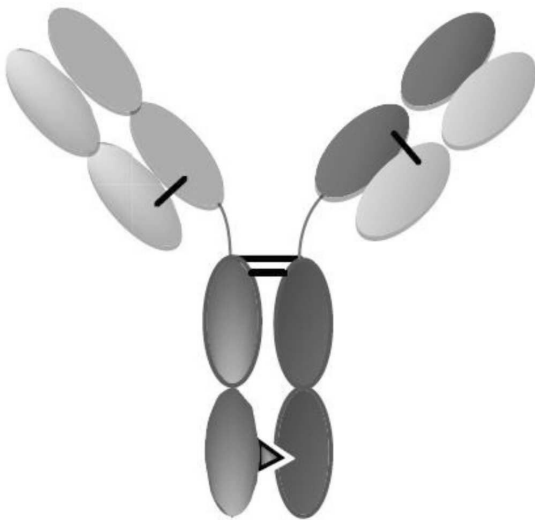
도면30b



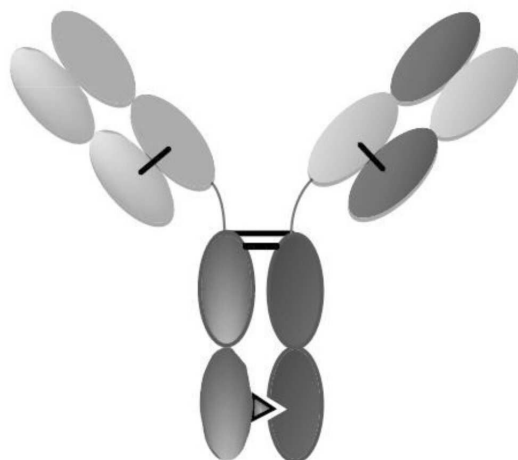
도면31



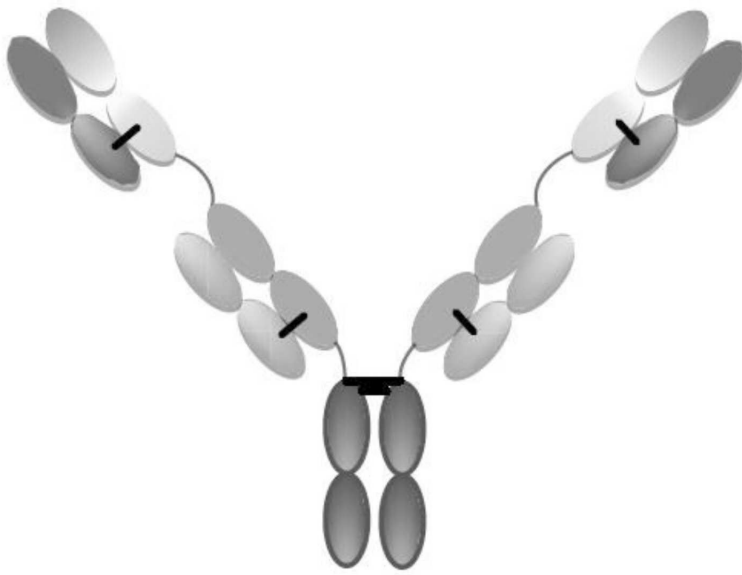
도면32



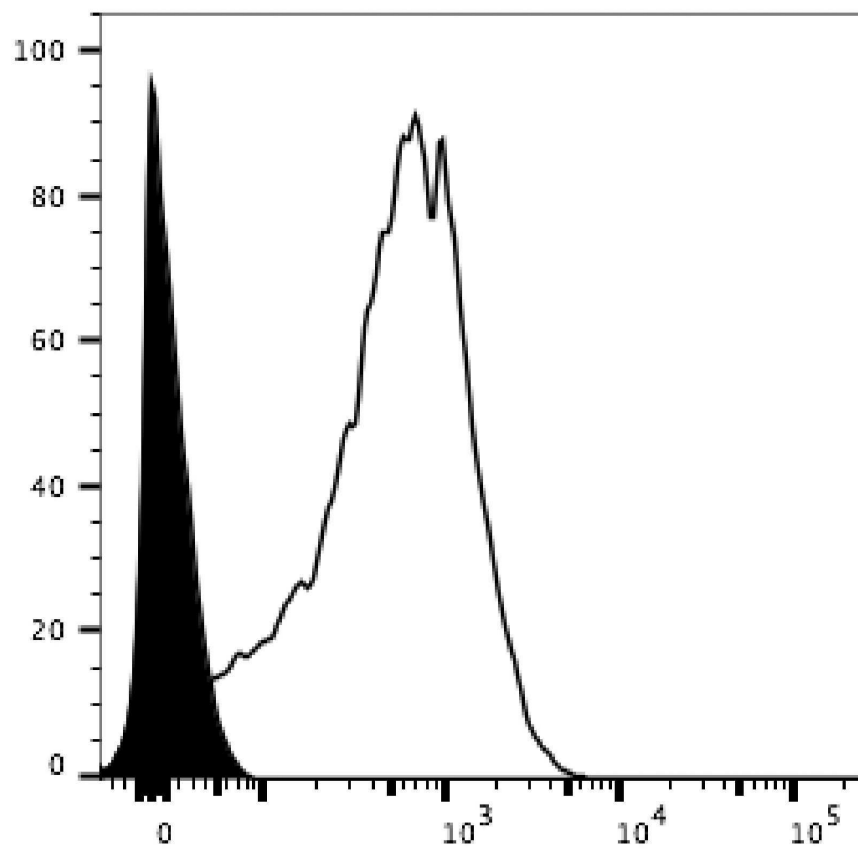
도면33



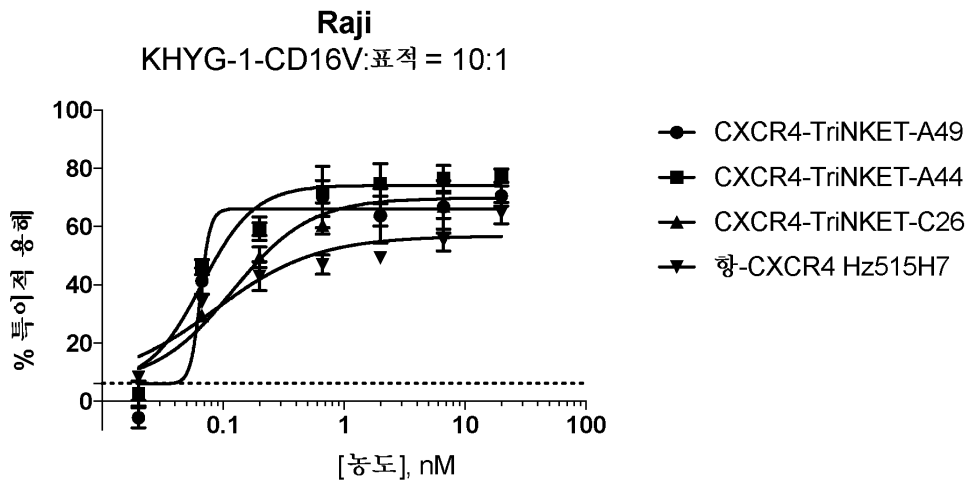
도면34



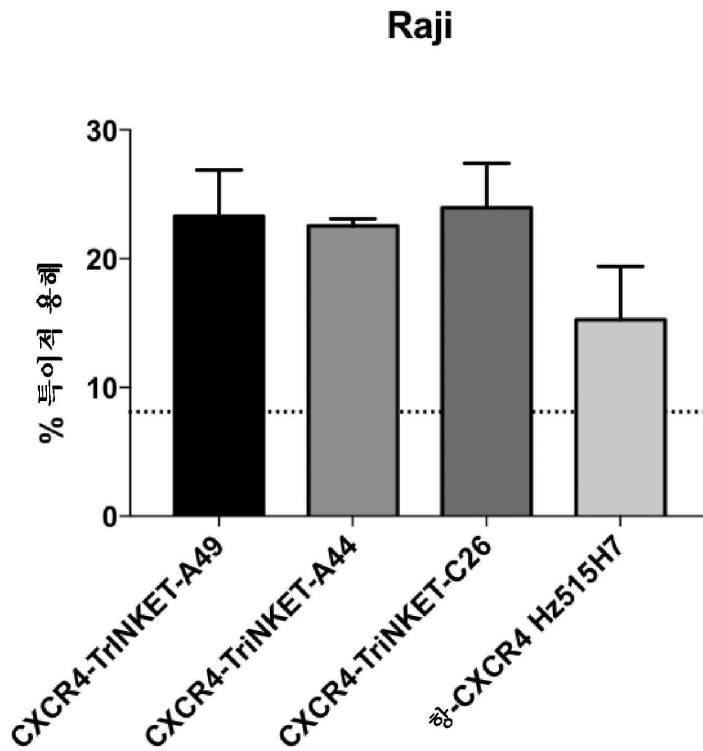
도면35



도면36



도면37



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

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

<130> DFY-034WO

<140><141><150> 62/608,384

<151> 2017-12-20
 <150> 62/581,357
 <151> 2017-11-03
 <150> 62/566,828
 <151> 2017-10-02
 <150> 62/558,514
 <151> 2017-09-14
 <150> 62/558,511
 <151> 2017-09-14
 <150> 62/558,510
 <151> 2017-09-14
 <150> 62/558,509
 <151> 2017-09-14
 <150> 62/549,201
 <151> 2017-08-23
 <160> 529
 <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					
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 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> 126

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

 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125

<210> 110

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 110

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

 20 25 30

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Ser Ser Arg Ser Arg Thr
 1 5

<210> 113

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 113

Asp Tyr Gly Gly Gln Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 114

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 115

Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 117

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 117

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

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr 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 Thr Pro Gly Ile Ala Ala Arg Arg 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> 118

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 118

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Lys Phe Phe Ala

20 25 30

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

35 40 45

Gly Lys Asn Ser Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Arg Asp Asn His

85 90 95

Gln Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Ser

100 105

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 119

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 120

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 120

Ser Ala Tyr Asn Gly Asn

1 5

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 121

Asp Thr Pro Gly Ile Ala Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 122

Ser Leu Arg Lys Phe Phe Ala Ser

1 5

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 123

Gly Lys Asn Ser Arg Pro Ser

1 5

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 124

Asn Ser Arg Asp Ser Arg Asp Asn His Gln Val

1 5 10

<210> 125

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 125

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 Ser Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Thr Lys Ser Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Gly

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Ile Thr Thr Asp Pro Arg Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 126

<211> 112

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 126

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 Leu Phe Asn Ser
 20 25 30
 Arg Thr Arg Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Lys Arg Lys 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 Lys Gln
 85 90 95
 Ser Arg Phe Leu Arg Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Gly Phe Thr Ser Thr Asp Tyr Tyr Phe Ser
 1 5 10

<210> 128

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

Phe Ile Arg Thr Lys Ser Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Gly Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 129

Glu Pro Ile Thr Thr Asp Pro Arg Asp Tyr

1 5 10

<210> 130

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 130

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Arg Thr Arg Lys Lys Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 131

Trp Ala Ser Lys Arg Lys Ser

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 132

Lys Gln Ser Arg Phe Leu Arg Ala

1 5

<210> 133

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 133

Met Glu Gly Ile Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met

1 5 10 15

Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Met Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu Glu

20 25 30

Asn Ala Asn Phe Asn Lys Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Ser Ile Ile

35 40 45

Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly

50 55 60

Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu

65 70 75 80

Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val

85 90 95

Asp Ala Val Ala Asn Trp Tyr Phe Gly Asn Phe Leu Cys Lys Ala Val

100 105 110

His Val Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu Ala

115 120 125

Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn Ser

130 135 140

Gln Arg Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Val Val Tyr Val Gly Val

145 150 155 160

Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Asn

165 170 175

Val Ser Glu Ala Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro Asn

180 185 190
 Asp Leu Trp Val Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu
 195 200 205
 Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser
 210 215 220
 Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr
 225 230 235 240
 Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr
 245 250 255

 Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln
 260 265 270
 Gly Cys Glu Phe Glu Asn Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu
 275 280 285
 Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe
 290 295 300
 Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val
 305 310 315 320

 Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly
 325 330 335
 His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser
 340 345 350

 <210> 134
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 134
 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 Ser Tyr

20 25 30
 Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn 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 Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 135

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

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

65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg

100

105

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1

5

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Asn Pro Ser Thr Gly Tyr

1

5

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr

1

5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 139

Ser Ser Ile Ser Tyr Met His

1 5

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 140

Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 141

His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 142

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 142

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val

1 5 10 15

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr Trp Met

20 25 30
 His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala
 35 40 45
 Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Glu Gly
 50 55 60
 Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 65 70 75 80
 Leu Ser Ser Leu Thr His Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
 85 90 95
 Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala
 115

<210> 143

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

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

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 144

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr

1

5

<210> 145

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Tyr Pro Gly Asn Ser Asp

1

5

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 146

Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe

1

5

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Ser Ser Arg Ser Tyr Met Gln

1 5

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

His Gln Arg Ser Ser Tyr Thr

1 5

<210> 150

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

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 Arg Tyr

20 25 30
 Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Val Glu Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

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

Val Ser Ser Ala

115

<210> 151

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 152

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

Gly Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Ile Ile Asn

1

5

10

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Val Glu Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 154

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

Lys Asp Trp Phe Asp Tyr

1

5

<210> 155

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 155

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

1 5 10

<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> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 158

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val

1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240
Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255
Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile

260 265 270

<210> 159

<211> 1032

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Met Ala Trp Glu Ala Arg Arg Glu Pro Gly Pro Arg Arg Ala Ala Val

1 5 10 15

Arg Glu Thr Val Met Leu Leu Leu Cys Leu Gly Val Pro Thr Gly Arg

20 25 30

Pro Tyr Asn Val Asp Thr Glu Ser Ala Leu Leu Tyr Gln Gly Pro His

35 40 45

Asn Thr Leu Phe Gly Tyr Ser Val Val Leu His Ser His Gly Ala Asn

50 55 60

Arg Trp Leu Leu Val Gly Ala Pro Thr Ala Asn Trp Leu Ala Asn Ala

65 70 75 80

Ser Val Ile Asn Pro Gly Ala Ile Tyr Arg Cys Arg Ile Gly Lys Asn

85 90 95

Pro Gly Gln Thr Cys Glu Gln Leu Gln Leu Gly Ser Pro Asn Gly Glu

100 105 110

Pro Cys Gly Lys Thr Cys Leu Glu Glu Arg Asp Asn Gln Trp Leu Gly

115 120 125

Val Thr Leu Ser Arg Gln Pro Gly Glu Asn Gly Ser Ile Val Thr Cys

130 135 140

Gly His Arg Trp Lys Asn Ile Phe Tyr Ile Lys Asn Glu Asn Lys Leu

145 150 155 160

Pro Thr Gly Gly Cys Tyr Gly Val Pro Pro Asp Leu Arg Thr Glu Leu

165 170 175

Ser Lys Arg Ile Ala Pro Cys Tyr Gln Asp Tyr Val Lys Lys Phe Gly

180 185 190

Glu Asn Phe Ala Ser Cys Gln Ala Gly Ile Ser Ser Phe Tyr Thr Lys

195 200 205

Asp Leu Ile Val Met Gly Ala Pro Gly Ser Ser Tyr Trp Thr Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Gln Asn Gln Val Lys Phe Gly Ser Tyr Leu Gly Tyr Ser Val Gly

245 250 255

Ala Gly His Phe Arg Ser Gln His Thr Thr Glu Val Val Gly Gly Ala

260 265 270

Pro Gln His Glu Gln Ile Gly Lys Ala Tyr Ile Phe Ser Ile Asp Glu

275 280 285

Lys Glu Leu Asn Ile Leu His Glu Met Lys Gly Lys Lys Leu Gly Ser

290 295 300

Tyr Phe Gly Ala Ser Val Cys Ala Val Asp Leu Asn Ala Asp Gly Phe

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Arg Val Phe Val Tyr Ile Asn Ser Gly Ser Gly Ala Val Met Asn

340 345 350

Ala Met Glu Thr Asn Leu Val Gly Ser Asp Lys Tyr Ala Ala Arg Phe

355 360 365

Gly Glu Ser Ile Val Asn Leu Gly Asp Ile Asp Asn Asp Gly Phe Glu

370 375 380

Asp Val Ala Ile Gly Ala Pro Gln Glu Asp Asp Leu Gln Gly Ala Ile

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Ile Glu Gly Leu Gln Ile Ser Lys Ser Leu Ser Met Phe Gly Gln

420 425 430

Ser Ile Ser Gly Gln Ile Asp Ala Asp Asn Asn Gly Tyr Val Asp Val

435 440 445
Ala Val Gly Ala Phe Arg Ser Asp Ser Ala Val Leu Leu Arg Thr Arg

450 455 460
Pro Val Val Ile Val Asp Ala Ser Leu Ser His Pro Glu Ser Val Asn
465 470 475 480
Arg Thr Lys Phe Asp Cys Val Glu Asn Gly Trp Pro Ser Val Cys Ile

485 490 495
Asp Leu Thr Leu Cys Phe Ser Tyr Lys Gly Lys Glu Val Pro Gly Tyr
500 505 510
Ile Val Leu Phe Tyr Asn Met Ser Leu Asp Val Asn Arg Lys Ala Glu

515 520 525
Ser Pro Pro Arg Phe Tyr Phe Ser Ser Asn Gly Thr Ser Asp Val Ile
530 535 540
Thr Gly Ser Ile Gln Val Ser Ser Arg Glu Ala Asn Cys Arg Thr His

545 550 555 560
Gln Ala Phe Met Arg Lys Asp Val Arg Asp Ile Leu Thr Pro Ile Gln
565 570 575
Ile Glu Ala Ala Tyr His Leu Gly Pro His Val Ile Ser Lys Arg Ser

580 585 590
Thr Glu Glu Phe Pro Pro Leu Gln Pro Ile Leu Gln Gln Lys Lys Glu
595 600 605
Lys Asp Ile Met Lys Lys Thr Ile Asn Phe Ala Arg Phe Cys Ala His

610 615 620
Glu Asn Cys Ser Ala Asp Leu Gln Val Ser Ala Lys Ile Gly Phe Leu
625 630 635 640
Lys Pro His Glu Asn Lys Thr Tyr Leu Ala Val Gly Ser Met Lys Thr

645 650 655
Leu Met Leu Asn Val Ser Leu Phe Asn Ala Gly Asp Asp Ala Tyr Glu
660 665 670
Thr Thr Leu His Val Lys Leu Pro Val Gly Leu Tyr Phe Ile Lys Ile

675 680 685

Leu Glu Leu Glu Glu Lys Gln Ile Asn Cys Glu Val Thr Asp Asn Ser
 690 695 700
 Gly Val Val Gln Leu Asp Cys Ser Ile Gly Tyr Ile Tyr Val Asp His

 705 710 715 720
 Leu Ser Arg Ile Asp Ile Ser Phe Leu Leu Asp Val Ser Ser Leu Ser
 725 730 735
 Arg Ala Glu Glu Asp Leu Ser Ile Thr Val His Ala Thr Cys Glu Asn
 740 745 750
 Glu Glu Glu Met Asp Asn Leu Lys His Ser Arg Val Thr Val Ala Ile
 755 760 765
 Pro Leu Lys Tyr Glu Val Lys Leu Thr Val His Gly Phe Val Asn Pro

 770 775 780
 Thr Ser Phe Val Tyr Gly Ser Asn Asp Glu Asn Glu Pro Glu Thr Cys
 785 790 795 800
 Met Val Glu Lys Met Asn Leu Thr Phe His Val Ile Asn Thr Gly Asn
 805 810 815
 Ser Met Ala Pro Asn Val Ser Val Glu Ile Met Val Pro Asn Ser Phe
 820 825 830
 Ser Pro Gln Thr Asp Lys Leu Phe Asn Ile Leu Asp Val Gln Thr Thr

 835 840 845
 Thr Gly Glu Cys His Phe Glu Asn Tyr Gln Arg Val Cys Ala Leu Glu
 850 855 860
 Gln Gln Lys Ser Ala Met Gln Thr Leu Lys Gly Ile Val Arg Phe Leu
 865 870 875 880
 Ser Lys Thr Asp Lys Arg Leu Leu Tyr Cys Ile Lys Ala Asp Pro His
 885 890 895
 Cys Leu Asn Phe Leu Cys Asn Phe Gly Lys Met Glu Ser Gly Lys Glu

 900 905 910
 Ala Ser Val His Ile Gln Leu Glu Gly Arg Pro Ser Ile Leu Glu Met
 915 920 925
 Asp Glu Thr Ser Ala Leu Lys Phe Glu Ile Arg Ala Thr Gly Phe Pro

930 935 940
 Glu Pro Asn Pro Arg Val Ile Glu Leu Asn Lys Asp Glu Asn Val Ala
 945 950 955 960
 His Val Leu Leu Glu Gly Leu His His Gln Arg Pro Lys Arg Tyr Phe

965 970 975
 Thr Ile Val Ile Ile Ser Ser Ser Leu Leu Leu Gly Leu Ile Val Leu
 980 985 990
 Leu Leu Ile Ser Tyr Val Met Trp Lys Ala Gly Phe Phe Lys Arg Gln
 995 1000 1005
 Tyr Lys Ser Ile Leu Gln Glu Glu Asn Arg Arg Asp Ser Trp Ser
 1010 1015 1020
 Tyr Ile Asn Ser Lys Ser Asn Asp Asp
 1025 1030

<210> 160

<211> 798

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

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

Asn Arg Ser Lys Gly Thr Ala Glu Lys Leu Lys Pro Glu Asp Ile Thr
100 105 110

Gln Ile Gln Pro Gln Gln Leu Val Leu Arg Leu Arg Ser Gly Glu Pro
115 120 125

Gln Thr Phe Thr Leu Lys Phe Lys Arg Ala Glu Asp Tyr Pro Ile Asp
130 135 140

Leu Tyr Tyr Leu Met Asp Leu Ser Tyr Ser Met Lys Asp Asp Leu Glu
145 150 155 160

Asn Val Lys Ser Leu Gly Thr Asp Leu Met Asn Glu Met Arg Arg Ile
165 170 175

Thr Ser Asp Phe Arg Ile Gly Phe Gly Ser Phe Val Glu Lys Thr Val
180 185 190

Met Pro Tyr Ile Ser Thr Thr Pro Ala Lys Leu Arg Asn Pro Cys Thr
195 200 205

Ser Glu Gln Asn Cys Thr Ser Pro Phe Ser Tyr Lys Asn Val Leu Ser
210 215 220

Leu Thr Asn Lys Gly Glu Val Phe Asn Glu Leu Val Gly Lys Gln Arg
225 230 235 240

Ile Ser Gly Asn Leu Asp Ser Pro Glu Gly Gly Phe Asp Ala Ile Met
245 250 255

Gln Val Ala Val Cys Gly Ser Leu Ile Gly Trp Arg Asn Val Thr Arg
260 265 270

Leu Leu Val Phe Ser Thr Asp Ala Gly Phe His Phe Ala Gly Asp Gly
275 280 285

Lys Leu Gly Gly Ile Val Leu Pro Asn Asp Gly Gln Cys His Leu Glu
290 295 300

Asn Asn Met Tyr Thr Met Ser His Tyr Tyr Asp Tyr Pro Ser Ile Ala
305 310 315 320

His Leu Val Gln Lys Leu Ser Glu Asn Asn Ile Gln Thr Ile Phe Ala
325 330 335

Val Thr Glu Glu Phe Gln Pro Val Tyr Lys Glu Leu Lys Asn Leu Ile

340 345 350
 Pro Lys Ser Ala Val Gly Thr Leu Ser Ala Asn Ser Ser Asn Val Ile
 355 360 365

 Gln Leu Ile Ile Asp Ala Tyr Asn Ser Leu Ser Ser Glu Val Ile Leu
 370 375 380
 Glu Asn Gly Lys Leu Ser Glu Gly Val Thr Ile Ser Tyr Lys Ser Tyr
 385 390 395 400
 Cys Lys Asn Gly Val Asn Gly Thr Gly Glu Asn Gly Arg Lys Cys Ser
 405 410 415
 Asn Ile Ser Ile Gly Asp Glu Val Gln Phe Glu Ile Ser Ile Thr Ser
 420 425 430

 Asn Lys Cys Pro Lys Lys Asp Ser Asp Ser Phe Lys Ile Arg Pro Leu
 435 440 445
 Gly Phe Thr Glu Glu Val Glu Val Ile Leu Gln Tyr Ile Cys Glu Cys
 450 455 460
 Glu Cys Gln Ser Glu Gly Ile Pro Glu Ser Pro Lys Cys His Glu Gly
 465 470 475 480
 Asn Gly Thr Phe Glu Cys Gly Ala Cys Arg Cys Asn Glu Gly Arg Val
 485 490 495

 Gly Arg His Cys Glu Cys Ser Thr Asp Glu Val Asn Ser Glu Asp Met
 500 505 510
 Asp Ala Tyr Cys Arg Lys Glu Asn Ser Ser Glu Ile Cys Ser Asn Asn
 515 520 525
 Gly Glu Cys Val Cys Gly Gln Cys Val Cys Arg Lys Arg Asp Asn Thr
 530 535 540
 Asn Glu Ile Tyr Ser Gly Lys Phe Cys Glu Cys Asp Asn Phe Asn Cys
 545 550 555 560

 Asp Arg Ser Asn Gly Leu Ile Cys Gly Gly Asn Gly Val Cys Lys Cys
 565 570 575
 Arg Val Cys Glu Cys Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Ser Ala Cys Asp Cys
 580 585 590

Ser Leu Asp Thr Ser Thr Cys Glu Ala Ser Asn Gly Gln Ile Cys Asn
595 600 605

Gly Arg Gly Ile Cys Glu Cys Gly Val Cys Lys Cys Thr Asp Pro Lys
610 615 620

Phe Gln Gly Gln Thr Cys Glu Met Cys Gln Thr Cys Leu Gly Val Cys
625 630 635 640

Ala Glu His Lys Glu Cys Val Gln Cys Arg Ala Phe Asn Lys Gly Glu
645 650 655

Lys Lys Asp Thr Cys Thr Gln Glu Cys Ser Tyr Phe Asn Ile Thr Lys
660 665 670

Val Glu Ser Arg Asp Lys Leu Pro Gln Pro Val Gln Pro Asp Pro Val
675 680 685

Ser His Cys Lys Glu Lys Asp Val Asp Asp Cys Trp Phe Tyr Phe Thr
690 695 700

Tyr Ser Val Asn Gly Asn Asn Glu Val Met Val His Val Val Glu Asn
705 710 715 720

Pro Glu Cys Pro Thr Gly Pro Asp Ile Ile Pro Ile Val Ala Gly Val
725 730 735

Val Ala Gly Ile Val Leu Ile Gly Leu Ala Leu Leu Leu Ile Trp Lys
740 745 750

Leu Leu Met Ile Ile His Asp Arg Arg Glu Phe Ala Lys Phe Glu Lys
755 760 765

Glu Lys Met Asn Ala Lys Trp Asp Thr Gly Glu Asn Pro Ile Tyr Lys
770 775 780

Ser Ala Val Thr Thr Val Val Asn Pro Lys Tyr Glu Gly Lys
785 790 795

<210> 161

<211> 742

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 161

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

Gln Met Glu Lys Ala Leu Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Arg Tyr Gly
 65 70 75 80
 Phe Ile Glu Gly His Val Val Ile Pro Arg Ile His Pro Asn Ser Ile
 85 90 95
 Cys Ala Ala Asn Asn Thr Gly Val Tyr Ile Leu Thr Ser Asn Thr Ser
 100 105 110
 Gln Tyr Asp Thr Tyr Cys Phe Asn Ala Ser Ala Pro Pro Glu Glu Asp
 115 120 125

Cys Thr Ser Val Thr Asp Leu Pro Asn Ala Phe Asp Gly Pro Ile Thr
 130 135 140
 Ile Thr Ile Val Asn Arg Asp Gly Thr Arg Tyr Val Gln Lys Gly Glu
 145 150 155 160
 Tyr Arg Thr Asn Pro Glu Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Pro Thr Asp Asp
 165 170 175
 Asp Val Ser Ser Gly Ser Ser Ser Glu Arg Ser Ser Thr Ser Gly Gly
 180 185 190

Tyr Ile Phe Tyr Thr Phe Ser Thr Val His Pro Ile Pro Asp Glu Asp
 195 200 205
 Ser Pro Trp Ile Thr Asp Ser Thr Asp Arg Ile Pro Ala Thr Thr Leu
 210 215 220
 Met Ser Thr Ser Ala Thr Ala Thr Glu Thr Ala Thr Lys Arg Gln Glu

225 230 235 240
 Thr Trp Asp Trp Phe Ser Trp Leu Phe Leu Pro Ser Glu Ser Lys Asn
 245 250 255

 His Leu His Thr Thr Thr Gln Met Ala Gly Thr Ser Ser Asn Thr Ile
 260 265 270
 Ser Ala Gly Trp Glu Pro Asn Glu Glu Asn Glu Asp Glu Arg Asp Arg
 275 280 285
 His Leu Ser Phe Ser Gly Ser Gly Ile Asp Asp Asp Glu Asp Phe Ile
 290 295 300
 Ser Ser Thr Ile Ser Thr Thr Pro Arg Ala Phe Asp His Thr Lys Gln
 305 310 315 320

 Asn Gln Asp Trp Thr Gln Trp Asn Pro Ser His Ser Asn Pro Glu Val
 325 330 335
 Leu Leu Gln Thr Thr Thr Arg Met Thr Asp Val Asp Arg Asn Gly Thr
 340 345 350
 Thr Ala Tyr Glu Gly Asn Trp Asn Pro Glu Ala His Pro Pro Leu Ile
 355 360 365
 His His Glu His His Glu Glu Glu Glu Thr Pro His Ser Thr Ser Thr
 370 375 380

 Ile Gln Ala Thr Pro Ser Ser Thr Thr Glu Glu Thr Ala Thr Gln Lys
 385 390 395 400
 Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg Gln Thr Pro
 405 410 415
 Lys Glu Asp Ser His Ser Thr Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ser Ala His
 420 425 430
 Thr Ser His Pro Met Gln Gly Arg Thr Thr Pro Ser Pro Glu Asp Ser
 435 440 445

 Ser Trp Thr Asp Phe Phe Asn Pro Ile Ser His Pro Met Gly Arg Gly
 450 455 460
 His Gln Ala Gly Arg Arg Met Asp Met Asp Ser Ser His Ser Ile Thr
 465 470 475 480

Leu Gln Pro Thr Ala Asn Pro Asn Thr Gly Leu Val Glu Asp Leu Asp
 485 490 495
 Arg Thr Gly Pro Leu Ser Met Thr Thr Gln Gln Ser Asn Ser Gln Ser
 500 505 510

 Phe Ser Thr Ser His Glu Gly Leu Glu Glu Asp Lys Asp His Pro Thr
 515 520 525
 Thr Ser Thr Leu Thr Ser Ser Asn Arg Asn Asp Val Thr Gly Gly Arg
 530 535 540
 Arg Asp Pro Asn His Ser Glu Gly Ser Thr Thr Leu Leu Glu Gly Tyr
 545 550 555 560
 Thr Ser His Tyr Pro His Thr Lys Glu Ser Arg Thr Phe Ile Pro Val
 565 570 575

 Thr Ser Ala Lys Thr Gly Ser Phe Gly Val Thr Ala Val Thr Val Gly
 580 585 590
 Asp Ser Asn Ser Asn Val Asn Arg Ser Leu Ser Gly Asp Gln Asp Thr
 595 600 605
 Phe His Pro Ser Gly Gly Ser His Thr Thr His Gly Ser Glu Ser Asp
 610 615 620
 Gly His Ser His Gly Ser Gln Glu Gly Gly Ala Asn Thr Thr Ser Gly
 625 630 635 640

 Pro Ile Arg Thr Pro Gln Ile Pro Glu Trp Leu Ile Ile Leu Ala Ser
 645 650 655
 Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile Leu Ala Val Cys Ile Ala Val Asn Ser
 660 665 670
 Arg Arg Arg Cys Gly Gln Lys Lys Lys Leu Val Ile Asn Ser Gly Asn
 675 680 685
 Gly Ala Val Glu Asp Arg Lys Pro Ser Gly Leu Asn Gly Glu Ala Ser
 690 695 700

 Lys Ser Gln Glu Met Val His Leu Val Asn Lys Glu Ser Ser Glu Thr
 705 710 715 720
 Pro Asp Gln Phe Met Thr Ala Asp Glu Thr Arg Asn Leu Gln Asn Val

725 730 735
 Asp Met Lys Ile Gly Val
 740
 <210> 162
 <211> 967
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 162
 Met Ala Lys Gly Phe Tyr Ile Ser Lys Ser Leu Gly Ile Leu Gly Ile

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

 65 70 75 80
 Lys Pro Asp Ser Tyr Arg Val Thr Leu Arg Pro Tyr Leu Thr Pro Asn
 85 90 95
 Asp Arg Gly Leu Tyr Val Phe Lys Gly Ser Ser Thr Val Arg Phe Thr
 100 105 110
 Cys Lys Glu Ala Thr Asp Val Ile Ile Ile His Ser Lys Lys Leu Asn
 115 120 125
 Tyr Thr Leu Ser Gln Gly His Arg Val Val Leu Arg Gly Val Gly Gly

 130 135 140
 Ser Gln Pro Pro Asp Ile Asp Lys Thr Glu Leu Val Glu Pro Thr Glu
 145 150 155 160
 Tyr Leu Val Val His Leu Lys Gly Ser Leu Val Lys Asp Ser Gln Tyr
 165 170 175

Glu Met Asp Ser Glu Phe Glu Gly Glu Leu Ala Asp Asp Leu Ala Gly
 180 185 190
 Phe Tyr Arg Ser Glu Tyr Met Glu Gly Asn Val Arg Lys Val Val Ala
 195 200 205
 Thr Thr Gln Met Gln Ala Ala Asp Ala Arg Lys Ser Phe Pro Cys Phe
 210 215 220
 Asp Glu Pro Ala Met Lys Ala Glu Phe Asn Ile Thr Leu Ile His Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Leu Thr Ala Leu Ser Asn Met Leu Pro Lys Gly Pro Ser Thr
 245 250 255
 Pro Leu Pro Glu Asp Pro Asn Trp Asn Val Thr Glu Phe His Thr Thr
 260 265 270
 Pro Lys Met Ser Thr Tyr Leu Leu Ala Phe Ile Val Ser Glu Phe Asp
 275 280 285
 Tyr Val Glu Lys Gln Ala Ser Asn Gly Val Leu Ile Arg Ile Trp Ala
 290 295 300
 Arg Pro Ser Ala Ile Ala Ala Gly His Gly Asp Tyr Ala Leu Asn Val
 305 310 315 320
 Thr Gly Pro Ile Leu Asn Phe Phe Ala Gly His Tyr Asp Thr Pro Tyr
 325 330 335
 Pro Leu Pro Lys Ser Asp Gln Ile Gly Leu Pro Asp Phe Asn Ala Gly
 340 345 350
 Ala Met Glu Asn Trp Gly Leu Val Thr Tyr Arg Glu Asn Ser Leu Leu
 355 360 365
 Phe Asp Pro Leu Ser Ser Ser Ser Ser Asn Lys Glu Arg Val Val Thr
 370 375 380
 Val Ile Ala His Glu Leu Ala His Gln Trp Phe Gly Asn Leu Val Thr
 385 390 395 400
 Ile Glu Trp Trp Asn Asp Leu Trp Leu Asn Glu Gly Phe Ala Ser Tyr
 405 410 415
 Val Glu Tyr Leu Gly Ala Asp Tyr Ala Glu Pro Thr Trp Asn Leu Lys

420 425 430
 Asp Leu Met Val Leu Asn Asp Val Tyr Arg Val Met Ala Val Asp Ala
 435 440 445
 Leu Ala Ser Ser His Pro Leu Ser Thr Pro Ala Ser Glu Ile Asn Thr

 450 455 460
 Pro Ala Gln Ile Ser Glu Leu Phe Asp Ala Ile Ser Tyr Ser Lys Gly
 465 470 475 480
 Ala Ser Val Leu Arg Met Leu Ser Ser Phe Leu Ser Glu Asp Val Phe
 485 490 495
 Lys Gln Gly Leu Ala Ser Tyr Leu His Thr Phe Ala Tyr Gln Asn Thr
 500 505 510
 Ile Tyr Leu Asn Leu Trp Asp His Leu Gln Glu Ala Val Asn Asn Arg

 515 520 525
 Ser Ile Gln Leu Pro Thr Thr Val Arg Asp Ile Met Asn Arg Trp Thr
 530 535 540
 Leu Gln Met Gly Phe Pro Val Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Gly Thr
 545 550 555 560
 Leu Ser Gln Glu His Phe Leu Leu Asp Pro Asp Ser Asn Val Thr Arg
 565 570 575
 Pro Ser Glu Phe Asn Tyr Val Trp Ile Val Pro Ile Thr Ser Ile Arg

 580 585 590
 Asp Gly Arg Gln Gln Gln Asp Tyr Trp Leu Ile Asp Val Arg Ala Gln
 595 600 605
 Asn Asp Leu Phe Ser Thr Ser Gly Asn Glu Trp Val Leu Leu Asn Leu
 610 615 620
 Asn Val Thr Gly Tyr Tyr Arg Val Asn Tyr Asp Glu Glu Asn Trp Arg
 625 630 635 640
 Lys Ile Gln Thr Gln Leu Gln Arg Asp His Ser Ala Ile Pro Val Ile

 645 650 655
 Asn Arg Ala Gln Ile Ile Asn Asp Ala Phe Asn Leu Ala Ser Ala His
 660 665 670

Lys Val Pro Val Thr Leu Ala Leu Asn Asn Thr Leu Phe Leu Ile Glu
 675 680 685
 Glu Arg Gln Tyr Met Pro Trp Glu Ala Ala Leu Ser Ser Leu Ser Tyr
 690 695 700
 Phe Lys Leu Met Phe Asp Arg Ser Glu Val Tyr Gly Pro Met Lys Asn

 705 710 715 720
 Tyr Leu Lys Lys Gln Val Thr Pro Leu Phe Ile His Phe Arg Asn Asn
 725 730 735
 Thr Asn Asn Trp Arg Glu Ile Pro Glu Asn Leu Met Asp Gln Tyr Ser
 740 745 750
 Glu Val Asn Ala Ile Ser Thr Ala Cys Ser Asn Gly Val Pro Glu Cys
 755 760 765
 Glu Glu Met Val Ser Gly Leu Phe Lys Gln Trp Met Glu Asn Pro Asn

 770 775 780
 Asn Asn Pro Ile His Pro Asn Leu Arg Ser Thr Val Tyr Cys Asn Ala
 785 790 795 800
 Ile Ala Gln Gly Gly Glu Glu Glu Trp Asp Phe Ala Trp Glu Gln Phe
 805 810 815
 Arg Asn Ala Thr Leu Val Asn Glu Ala Asp Lys Leu Arg Ala Ala Leu
 820 825 830
 Ala Cys Ser Lys Glu Leu Trp Ile Leu Asn Arg Tyr Leu Ser Tyr Thr

 835 840 845
 Leu Asn Pro Asp Leu Ile Arg Lys Gln Asp Ala Thr Ser Thr Ile Ile
 850 855 860
 Ser Ile Thr Asn Asn Val Ile Gly Gln Gly Leu Val Trp Asp Phe Val
 865 870 875 880
 Gln Ser Asn Trp Lys Lys Leu Phe Asn Asp Tyr Gly Gly Gly Ser Phe
 885 890 895
 Ser Phe Ser Asn Leu Ile Gln Ala Val Thr Arg Arg Phe Ser Thr Glu

 900 905 910
 Tyr Glu Leu Gln Gln Leu Glu Gln Phe Lys Lys Asp Asn Glu Glu Thr

915 920 925
 Gly Phe Gly Ser Gly Thr Arg Ala Leu Glu Gln Ala Leu Glu Lys Thr
 930 935 940
 Lys Ala Asn Ile Lys Trp Val Lys Glu Asn Lys Glu Val Val Leu Gln
 945 950 955 960
 Trp Phe Thr Glu Asn Ser Lys
 965

<210> 163

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

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

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

Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu
 115 120 125
 Leu Lys Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu
 130 135 140

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

Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val
 180 185 190
 Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr
 195 200 205
 Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His
 210 215 220
 Tyr Tyr Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala
 225 230 235 240

Ile Leu Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu
 245 250 255
 Ser Leu Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile
 260 265 270
 Ser Gly Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr
 275 280 285
 Met Lys Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys
 290 295 300

Ala Val Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met
 305 310 315 320
 Asn Asp Glu

<210> 164

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 164

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 165

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 165

Met Gly Val Glu Gly Cys Thr Lys Cys Ile Lys Tyr Leu Leu Phe Val
 1 5 10 15
 Phe Asn Phe Val Phe Trp Leu Ala Gly Gly Val Ile Leu Gly Val Ala
 20 25 30
 Leu Trp Leu Arg His Asp Pro Gln Thr Thr Asn Leu Leu Tyr Leu Glu
 35 40 45
 Leu Gly Asp Lys Pro Ala Pro Asn Thr Phe Tyr Val Gly Ile Tyr Ile
 50 55 60
 Leu Ile Ala Val Gly Ala Val Met Met Phe Val Gly Phe Leu Gly Cys
 65 70 75 80
 Tyr Gly Ala Ile Gln Glu Ser Gln Cys Leu Leu Gly Thr Phe Phe Thr
 85 90 95
 Cys Leu Val Ile Leu Phe Ala Cys Glu Val Ala Ala Gly Ile Trp Gly
 100 105 110
 Phe Val Asn Lys Asp Gln Ile Ala Lys Asp Val Lys Gln Phe Tyr Asp

115				120				125							
Gln	Ala	Leu	Gln	Gln	Ala	Val	Val	Asp	Asp	Asp	Ala	Asn	Asn	Ala	Lys
130				135				140							
Ala	Val	Val	Lys	Thr	Phe	His	Glu	Thr	Leu	Asp	Cys	Cys	Gly	Ser	Ser
145				150				155				160			
Thr	Leu	Thr	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser	Val	Leu	Lys	Asn	Asn	Leu	Cys	Pro
165				170				175							
Ser	Gly	Ser	Asn	Ile	Ile	Ser	Asn	Leu	Phe	Lys	Glu	Asp	Cys	His	Gln
180				185				190							
Lys	Ile	Asp	Asp	Leu	Phe	Ser	Gly	Lys	Leu	Tyr	Leu	Ile	Gly	Ile	Ala
195				200				205							
Ala	Ile	Val	Val	Ala	Val	Ile	Met	Ile	Phe	Glu	Met	Ile	Leu	Ser	Met
210				215				220							
Val	Leu	Cys	Cys	Gly	Ile	Arg	Asn	Ser	Ser	Val	Tyr				
225				230				235							
<210> 166															
<211> 120															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic															
polypeptide															
<400															
> 166															
Val	Lys	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser
1				5				10				15			
Val	Lys	Leu	Phe	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr
20				25				30							
Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gln	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
35				40				45							
Arg	Ile	Asp	Pro	Ala	Ser	Gly	Asp	Thr	Lys	Tyr	Asp	Pro	Lys	Phe	Gln
50				55				60							
Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Trp	Ler

65					70					75					80
Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85				90				95			
Asp	Gly	Met	Trp	Val	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ala	Leu	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln
				100				105				110			
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
				115				120							
<210> 167															
<211> 106															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															

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

<400> 167

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Asp
20 25 30

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 168

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

1 5

<210> 169

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 169

Asp Pro Ala Ser Gly Asp

1 5

<210> 170

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 170

Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Phe

1 5 10

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 171

Gln Ser Val Thr Asn Asp Val Ala

1 5

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 172

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 173

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 174

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 174

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

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Ile

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 Gln Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser Ala
 115

<210> 175

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

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 Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Ile

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

 35 40 45
 Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val 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 Leu Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

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

 100 105

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 177

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

Ser Ser Gly Gly Ser Tyr

1 5

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Gln Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

Ser Ser Ile Asn Tyr Ile Tyr

1 5

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 180

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 181

Leu Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 182

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 182

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

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala 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	Gly	Tyr	Arg	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
100					105					110					
Val	Thr	Val	Ser	Ser											

115

<210> 183

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 183

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 184

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asn Met His

1 5 10

<210> 185

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 185

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

1 5 10 15

Asp

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 186

Gly Gly Tyr Arg Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 187

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Tyr Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly

1 5 10 15

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 188

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 189

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 190

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 190

Met Glu Glu Gly Gln Tyr Ser Glu Ile Glu Glu Leu Pro Arg Arg Arg

1 5 10 15

Cys Cys Arg Arg Gly Thr Gln Ile Val Leu Leu Gly Leu Val Thr Ala

20 25 30

Ala Leu Trp Ala Gly Leu Leu Thr Leu Leu Leu Trp His Trp Asp

35 40 45

Thr Thr Gln Ser Leu Lys Gln Leu Glu Glu Arg Ala Ala Arg Asn Val

50 55 60

Ser Gln Val Ser Lys Asn Leu Glu Ser His His Gly Asp Gln Met Ala

65 70 75 80
Gln Lys Ser Gln Ser Thr Gln Ile Ser Gln Glu Leu Glu Glu Leu Arg
 85 90 95
Ala Glu Gln Gln Arg Leu Lys Ser Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn
 100 105 110
Leu Asn Gly Leu Gln Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu
 115 120 125
Asn Glu Arg Asn Glu Ala Ser Asp Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Glu

130 135 140
Val Thr Lys Leu Arg Met Glu Leu Gln Val Ser Ser Gly Phe Val Cys
145 150 155 160
Asn Thr Cys Pro Glu Lys Trp Ile Asn Phe Gln Arg Lys Cys Tyr Tyr
 165 170 175
Phe Gly Lys Gly Thr Lys Gln Trp Val His Ala Arg Tyr Ala Cys Asp
 180 185 190
Asp Met Glu Gly Gln Leu Val Ser Ile His Ser Pro Glu Glu Gln Asp

195 200 205
Phe Leu Thr Lys His Ala Ser His Thr Gly Ser Trp Ile Gly Leu Arg
210 215 220
Asn Leu Asp Leu Lys Gly Glu Phe Ile Trp Val Asp Gly Ser His Val
225 230 235 240
Asp Tyr Ser Asn Trp Ala Pro Gly Glu Pro Thr Ser Arg Ser Gln Gly
 245 250 255
Glu Asp Cys Val Met Met Arg Gly Ser Gly Arg Trp Asn Asp Ala Phe

260 265 270
Cys Asp Arg Lys Leu Gly Ala Trp Val Cys Asp Arg Leu Ala Thr Cys
275 280 285
Thr Pro Pro Ala Ser Glu Gly Ser Ala Glu Ser Met Gly Pro Asp Ser
290 295 300
Arg Pro Asp Pro Asp Gly Arg Leu Pro Thr Pro Ser Ala Pro Leu His

305 310 315 320

Ser

<210> 191

<211> 277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 191

Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val His Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu

20 25 30

Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His

65 70 75 80

Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr

85 90 95

Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr

100 105 110

Ser Glu Ala Cys Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly

115 120 125

Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu

130 135 140

Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys

145 150 155 160

Cys His Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln

165 170 175
 Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu
 180 185 190
 Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile
 195 200 205
 Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn
 210 215 220
 Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp
 225 230 235 240

Asp Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His
 245 250 255
 Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser
 260 265 270
 Val Gln Glu Arg Gln

275

<210> 192

<211> 193

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly

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

65 70 75 80
 Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
 85 90 95
 Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
 100 105 110
 Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
 115 120 125
 Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg

 130 135 140
 Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
 145 150 155 160
 Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
 165 170 175
 Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg
 180 185 190
 Pro

<210> 193

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

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

 Asp Ala His Phe Gln Cys Pro His Asn Ser Ser Asn Asn Ala Asn Val
 50 55 60

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

Glu Ser Tyr Gln Gln Ser Cys Gly Thr Tyr Leu Arg Val Arg Gln Pro
115 120 125
Pro Pro Arg Pro Phe Leu Asp Met Gly Glu Gly Thr Lys Asn Arg Ile
130 135 140
Ile Thr Ala Glu Gly Ile Ile Leu Leu Phe Cys Ala Val Val Pro Gly
145 150 155 160
Thr Leu Leu Leu Phe Arg Lys Arg Trp Gln Asn Glu Lys Leu Gly Leu
165 170 175

Asp Ala Gly Asp Glu Tyr Glu Asp Glu Asn Leu Tyr Glu Gly Leu Asn
180 185 190
Leu Asp Asp Cys Ser Met Tyr Glu Asp Ile Ser Arg Gly Leu Gln Gly
195 200 205
Thr Tyr Gln Asp Val Gly Ser Leu Asn Ile Gly Asp Val Gln Leu Glu
210 215 220
Lys Pro
225
<210> 194
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 194
Met Ala Arg Leu Ala Leu Ser Pro Val Pro Ser His Trp Met Val Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Ser Ala Glu Pro Val Pro Ala Ala Arg Ser Glu

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

 Cys Tyr Met Asn Ser Ala Ser Gly Asn Val Ser Trp Leu Trp Lys Gln
 65 70 75 80
 Glu Met Asp Glu Asn Pro Gln Gln Leu Lys Leu Glu Lys Gly Arg Met
 85 90 95
 Glu Glu Ser Gln Asn Glu Ser Leu Ala Thr Leu Thr Ile Gln Gly Ile
 100 105 110
 Arg Phe Glu Asp Asn Gly Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Lys Cys Asn Asn
 115 120 125

 Thr Ser Glu Val Tyr Gln Gly Cys Gly Thr Glu Leu Arg Val Met Gly
 130 135 140
 Phe Ser Thr Leu Ala Gln Leu Lys Gln Arg Asn Thr Leu Lys Asp Gly
 145 150 155 160
 Ile Ile Met Ile Gln Thr Leu Leu Ile Ile Leu Phe Ile Ile Val Pro
 165 170 175
 Ile Phe Leu Leu Leu Asp Lys Asp Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu
 180 185 190

 Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu
 195 200 205
 Asp Ile Val Thr Leu Arg Thr Gly Glu Val Lys Trp Ser Val Gly Glu
 210 215 220
 His Pro Gly Gln Glu
 225
 <210> 195
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 195

Met Gly His Thr Arg Arg Gln Gly Thr Ser Pro Ser Lys Cys Pro Tyr

1 5 10 15
Leu Asn Phe Phe Gln Leu Leu Val Leu Ala Gly Leu Ser His Phe Cys

 20 25 30
Ser Gly Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu

 35 40 45
Ser Cys Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile

 50 55 60
Tyr Trp Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp

65 70 75 80
Met Asn Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr

 85 90 95
Asn Asn Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly

 100 105 110
Thr Tyr Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg

 115 120 125
Glu His Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr

 130 135 140
Pro Ser Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile

145 150 155 160
Ile Cys Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu

 165 170 175
Glu Asn Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp

 180 185 190
Pro Glu Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met

 195 200 205
Thr Thr Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg

 210 215 220
Val Asn Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro

225 230 235 240
 Asp Asn Leu Leu Pro Ser Trp Ala Ile Thr Leu Ile Ser Val Asn Gly
 245 250 255
 Ile Phe Val Ile Cys Cys Leu Thr Tyr Cys Phe Ala Pro Arg Cys Arg

 260 265 270
 Glu Arg Arg Arg Asn Glu Arg Leu Arg Arg Glu Ser Val Arg Pro Val
 275 280 285

<210> 196

<211> 371

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

Met Gly Arg Leu Val Leu Leu Trp Gly Ala Ala Val Phe Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Trp Met Ala Leu Gly Gln Gly Gly Ala Ala Glu Gly Val Gln Ile

 20 25 30
 Gln Ile Ile Tyr Phe Asn Leu Glu Thr Val Gln Val Thr Trp Asn Ala
 35 40 45
 Ser Lys Tyr Ser Arg Thr Asn Leu Thr Phe His Tyr Arg Phe Asn Gly
 50 55 60
 Asp Glu Ala Tyr Asp Gln Cys Thr Asn Tyr Leu Leu Gln Glu Gly His
 65 70 75 80
 Thr Ser Gly Cys Leu Leu Asp Ala Glu Gln Arg Asp Asp Ile Leu Tyr

 85 90 95
 Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Pro Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp
 100 105 110
 Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser
 115 120 125
 Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly
 130 135 140

Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp

145 150 155 160

Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp

165 170 175

Ala Glu Lys Cys Tyr Ser Phe Trp Val Arg Val Lys Ala Met Glu Asp

180 185 190

Val Tyr Gly Pro Asp Thr Tyr Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys

195 200 205

Trp Gln Arg Gly Glu Ile Arg Asp Ala Cys Ala Glu Thr Pro Thr Pro

210 215 220

Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Phe Ile Leu Ile Ser Ser Leu Ala Ile

225 230 235 240

Leu Leu Met Val Ser Leu Leu Leu Leu Ser Leu Trp Lys Leu Trp Arg

245 250 255

Val Lys Lys Phe Leu Ile Pro Ser Val Pro Asp Pro Lys Ser Ile Phe

260 265 270

Pro Gly Leu Phe Glu Ile His Gln Gly Asn Phe Gln Glu Trp Ile Thr

275 280 285

Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala

325 330 335

Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp

340 345 350

Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr

355 360 365

Val Ala Leu

370

<210> 197

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Phe Thr Phe Asn
20 25 30

Asn Tyr Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
35 40 45

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Asn Asn Thr
65 70 75 80

Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Ser Leu Thr Thr Gly Ser Asp Ser Trp Gly Gln Gly Val
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

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 Arg Tyr Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro

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

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 199

Gly Phe Arg Phe Thr Phe Asn Asn Tyr

1 5

<210> 200

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 200

Ser Ser Ser Gly Asp Pro

1 5

<210> 201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

Leu Thr Thr Gly Ser Asp Ser

1 5

<210> 202

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 202

Gln Asp Ile Arg Tyr Tyr Leu Asn

1 5

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 203

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 204

Leu Gln Val Tyr Ser Thr Pro Arg Thr

1 5

<210> 205

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 205

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala 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 Glu Gly Ile Tyr Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser Ala

115

<210> 206

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 206

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg

<210> 207

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 208

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

Ile Pro Asn Ala Gly Gly

1 5

<210> 209

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 209

Glu Gly Ile Tyr Trp

1 5

<210> 210

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 210

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu His

1 5 10

<210> 211

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 211

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 212

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 212

Ser Gln Thr Thr His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 213

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 213

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 Asp 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 Asn Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Gln Pro Leu Gly Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Ser Tyr

100 105 110
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

<210> 214

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 214

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

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 215

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

1 5

<210> 216

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 216

Asn Pro Asp Ser Gly Gly

1 5

<210> 217

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

Asp Gln Pro Leu Gly Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Ser Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

Gln Gly Ile Tyr Ser Trp Leu Ala

1 5

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

Thr Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 220

Gln Gln Ala Asn Ile Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 221

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Glu Glu Ser Asn Arg Tyr His Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 222

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

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

1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
Pro Gln Val Leu Ile Ser Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

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

100 105 110
Arg

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 224

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

Ser Tyr Glu Glu Ser Asn

1 5

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 225

Asp Gly Gly Ile Ala Ala Pro Gly Pro Asp Tyr

1 5 10

<210> 226

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 226

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 227

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 228

Met Gln Ala Arg Gln Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 229

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 229

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Ser Ala Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Asp Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Arg Asp Tyr Val

50 55 60

Gly Ser Val Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Asn Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile

85 90 95

Tyr Tyr Cys Thr Arg Ala Gln Trp Leu Gly Gly Asp Tyr Pro Tyr Tyr

100 105 110

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

115 120 125

<210> 230

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 230

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 Thr Phe Gly

85 90 95

Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 231

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala

1 5

<210> 232

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 232

Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr

1 5

<210> 233

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

Ala Gln Trp Leu Gly Gly Asp Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 235

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 236

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Gln Gln Arg Ser Asn Thr

1 5

<210> 237

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

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

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys 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 Tyr Gly Asp Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 238

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

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 Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

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 Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 240

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5

<210> 242

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Met His

1 5 10

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 244

<

211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Gln His Ser Arg Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 245

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 245

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 246

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 246

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu
20 25 30
Gly Asp Ser Phe Leu 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 Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 247

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 247

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 248

<211> 6

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 248

Leu Pro Gly Gly Gly Asp

1 5

<210> 249

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1 5

<210> 250

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 250

Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 251

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 253

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

Gln 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 Ser Gly Gly Ser Ile Ser Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly Ser Phe Tyr Ser Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Val Arg Asp Arg Leu Phe Ser Val Val Gly Met Val Tyr Asn Asn

100 105 110

Trp Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

<210> 254

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asp Leu His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ile Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ala Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ala Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 255

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 255

Gly Gly Ser Ile Ser Gly Gly Tyr

1 5

<210> 256

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 256

Tyr Ser Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 257

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 257

Asp Arg Leu Phe Ser Val Val Gly Met Val Tyr Asn Asn Trp Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 258

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 258

Thr Ser Asn Ile Gly Gly Tyr Asp Leu His

1 5 10

<210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 259

Asp Ile Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 260

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 260

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Asn Ala Gln Val

1 5 10

<210> 261

<211>

118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 261

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 Arg Ser Ser

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro 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

Val Lys Glu Gly Gly Ser Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 262

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 262

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 Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Leu Tyr Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 263

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 263

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Ser

1 5

<210> 264

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 264

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

1 5 10 15

Gly

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

Glu Gly Gly Ser Arg Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 266

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser

1 5 10 15

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Gln Gln Tyr Asn Leu Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 269

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 269

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gly Gly Ala Val Thr Phe Pro Leu Lys Ser Lys Val Lys Gln Val

35 40 45

Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln

50 55 60

Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg

65 70 75 80

Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys

85 90 95

Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu

100 105 110

Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu

115 120 125

Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr

130 135 140

Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val

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

 Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro
 195 200 205
 Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser
 210 215 220
 Ser Met Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu
 225 230 235 240
 Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu Arg Gln Glu
 245 250 255

 Glu Tyr Ile Glu Glu Lys Lys Arg Val Asp Ile Cys Arg Glu Thr Pro
 260 265 270
 Asn Ile Cys Pro His Ser Gly Glu Asn Thr Glu Tyr Asp Thr Ile Pro
 275 280 285
 His Thr Asn Arg Thr Ile Leu Lys Glu Asp Pro Ala Asn Thr Val Tyr
 290 295 300
 Ser Thr Val Glu Ile Pro Lys Lys Met Glu Asn Pro His Ser Leu Leu
 305 310 315 320

 Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe Ala Tyr Glu Asn Val Ile
 325 330 335

 <210> 270
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 270
 Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
 1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
35 40 45

Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu
50 55 60

Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val
65 70 75 80

Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys
85 90 95

His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu
100 105 110

Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
115 120 125

Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
130 135 140

Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys
145 150 155 160

Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp
165 170 175

Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val
180 185 190

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
195 200 205

Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser
210 215 220

Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
225 230 235 240

Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
245 250 255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln

260 265 270
Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
275 280 285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
290 295 300

<210> 271

<211> 310

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

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

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

Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
100 105 110
Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
115 120 125
Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Leu Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
130 135 140
Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly

145 150 155 160
 His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
 165 170 175
 Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
 180 185 190
 Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu
 195 200 205
 Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala
 210 215 220

 Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr
 225 230 235 240
 Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val
 245 250 255
 Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
 260 265 270
 Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu
 275 280 285

 Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys
 290 295 300
 Gln Glu Glu Phe Tyr Ala
 305 310
 <210> 272
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 272
 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 Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Asp Lys Phe Ile 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 Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120

<210> 273

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

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 Asp Val Gly Ile Ala
 20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

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

100

105

<210> 274

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

1 5

<210> 275

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 275

Asn Pro Asp Ser Ser Thr

1 5

<210> 276

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

Pro Asp Gly Asn Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 277

Gln Asp Val Gly Ile Ala Val Ala

1 5

<210> 278

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 278

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 279

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 280

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 280

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 Asp Tyr

20 25 30

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

Ala Ser Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Val 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 Asp Arg Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala
115

<210> 281

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 282

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ala

1 5 10

<210> 283

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

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

1 5 10 15

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

20 25

<210> 284

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

Asp Arg Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 285

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

285

Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu

1 5 10 15

His

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 287

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 288

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 288

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Thr Gly Arg Thr Ile Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Ile Ser Ser Asn Thr Val Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Asn Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 289

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 289

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Glu Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 290

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 291

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

Leu Pro Gly Thr Gly Arg

1 5

<210> 292

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

Arg Asp Tyr Tyr Gly Asn Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 293

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

Gln Gly Ile Asn Asn Tyr Leu Asn

1 5

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Thr

1 5

<210> 296

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 296

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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe

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 Gly 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 297

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 298

 $\angle$ $211 \triangleright 7$

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 298

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe

1 5

<210> 299

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

Ser Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 300

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 300

Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 301

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 301

Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 302

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 302

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 303

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 304

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 304

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn 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 Arg Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 305

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 305

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

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Trp

20 25 30

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

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

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

<210> 306

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 307

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
20 25

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

Asp Leu Pro Leu Val Tyr Thr Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Trp

1 5 10

<210> 310

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 311

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

Gln Thr Tyr Thr Gly Gly Ala Ser Leu Val

1 5 10

<210> 312

<211> 177

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Phe

<210> 313

<211> 178

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 313

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser

1 5 10 15

Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala

20 25 30

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly

35 40 45

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu

50 55 60

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

65 70 75 80

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

85 90 95

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg

100 105 110

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

115 120 125

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

130 135 140

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

145 150 155 160

Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser

165 170 175

Arg Gly

<210> 314

<211> 598

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

Met Thr Pro Ile Val Thr Val Leu Ile Cys Leu Gly Leu Ser Leu Gly

1 5 10 15

Pro Arg Thr His Val Gln Thr Gly Thr Ile Pro Lys Pro Thr Leu Trp

20 25 30

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

35 40 45

Cys Gln Gly Ser Leu Glu Ala Gln Glu Tyr Arg Leu Tyr Arg Glu Lys

50 55 60

Lys Ser Ala Ser Trp Ile Thr Arg Ile Arg Pro Glu Leu Val Lys Asn

65 70 75 80

Gly Gln Phe His Ile Pro Ser Ile Thr Trp Glu His Thr Gly Arg Tyr

85 90 95

Gly Cys Gln Tyr Tyr Ser Arg Ala Arg Trp Ser Glu Leu Ser Asp Pro

100 105 110

Leu Val Leu Val Met Thr Gly Ala Tyr Pro Lys Pro Thr Leu Ser Ala

115 120 125

Gln Pro Ser Pro Val Val Thr Ser Gly Gly Arg Val Thr Leu Gln Cys

130 135 140

Glu Ser Gln Val Ala Phe Gly Gly Phe Ile Leu Cys Lys Glu Gly Glu

145 150 155 160

Glu Glu His Pro Gln Cys Leu Asn Ser Gln Pro His Ala Arg Gly Ser

165 170 175

Ser Arg Ala Ile Phe Ser Val Gly Pro Val Ser Pro Asn Arg Arg Trp

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Ser Asp Leu Leu Glu Leu Leu Val Pro Gly Val Ser Lys Lys

210 215 220
 Pro Ser Leu Ser Val Gln Pro Gly Pro Val Val Ala Pro Gly Glu Ser
 225 230 235 240
 Leu Thr Leu Gln Cys Val Ser Asp Val Gly Tyr Asp Arg Phe Val Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Glu Gly Glu Arg Asp Leu Arg Gln Leu Pro Gly Arg Gln Pro
 260 265 270

 Gln Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser Arg
 275 280 285
 Ser Tyr Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Tyr Gly Ala His Asn Leu Ser Ser
 290 295 300
 Glu Cys Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Leu Ile Thr Gly Gln
 305 310 315 320
 Ile Arg Gly Thr Pro Phe Ile Ser Val Gln Pro Gly Pro Thr Val Ala
 325 330 335

 Ser Gly Glu Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Trp Arg Gln Phe His
 340 345 350
 Thr Phe Leu Leu Thr Lys Ala Gly Ala Ala Asp Ala Pro Leu Arg Leu
 355 360 365
 Arg Ser Ile His Glu Tyr Pro Lys Tyr Gln Ala Glu Phe Pro Met Ser
 370 375 380
 Pro Val Thr Ser Ala His Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser Leu
 385 390 395 400

 Asn Ser Asp Pro Tyr Leu Leu Ser His Pro Ser Glu Pro Leu Glu Leu
 405 410 415
 Val Val Ser Gly Pro Ser Met Gly Ser Ser Pro Pro Pro Thr Gly Pro
 420 425 430
 Ile Ser Thr Pro Ala Gly Pro Glu Asp Gln Pro Leu Thr Pro Thr Gly
 435 440 445
 Ser Asp Pro Gln Ser Gly Leu Gly Arg His Leu Gly Val Val Ile Gly
 450 455 460

Ile Leu Val Ala Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Phe
 465 470 475 480
 Leu Ile Leu Arg His Arg Arg Gln Gly Lys His Trp Thr Ser Thr Gln
 485 490 495
 Arg Lys Ala Asp Phe Gln His Pro Ala Gly Ala Val Gly Pro Glu Pro
 500 505 510
 Thr Asp Arg Gly Leu Gln Trp Arg Ser Ser Pro Ala Ala Asp Ala Gln
 515 520 525

Glu Glu Asn Leu Tyr Ala Ala Val Lys Asp Thr Gln Pro Glu Asp Gly
 530 535 540
 Val Glu Met Asp Thr Arg Ala Ala Ala Ser Glu Ala Pro Gln Asp Val
 545 550 555 560
 Thr Tyr Ala Gln Leu His Ser Leu Thr Leu Arg Arg Lys Ala Thr Glu
 565 570 575
 Pro Pro Pro Ser Gln Glu Arg Glu Pro Pro Ala Glu Pro Ser Ile Tyr
 580 585 590

Ala Thr Leu Ala Ile His
 595

<210> 315

<211> 650

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

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

Cys Gln Gly Gly Gln Glu Thr Gln Glu Tyr Arg Leu Tyr Arg Glu Lys

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

 100 105 110
 Pro Leu Glu Leu Val Val Thr Gly Ala Tyr Ile Lys Pro Thr Leu Ser
 115 120 125
 Ala Gln Pro Ser Pro Val Val Asn Ser Gly Gly Asn Val Ile Leu Gln
 130 135 140
 Cys Asp Ser Gln Val Ala Phe Asp Gly Phe Ser Leu Cys Lys Glu Gly
 145 150 155 160
 Glu Asp Glu His Pro Gln Cys Leu Asn Ser Gln Pro His Ala Arg Gly

 165 170 175
 Ser Ser Arg Ala Ile Phe Ser Val Gly Pro Val Ser Pro Ser Arg Arg
 180 185 190
 Trp Trp Tyr Arg Cys Tyr Ala Tyr Asp Ser Asn Ser Pro Tyr Glu Trp
 195 200 205
 Ser Leu Pro Ser Asp Leu Leu Glu Leu Leu Val Leu Gly Val Ser Lys
 210 215 220
 Lys Pro Ser Leu Ser Val Gln Pro Gly Pro Ile Val Ala Pro Glu Glu

 225 230 235 240
 Thr Leu Thr Leu Gln Cys Gly Ser Asp Ala Gly Tyr Asn Arg Phe Val
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Asp Gly Glu Arg Asp Phe Leu Gln Leu Ala Gly Ala Gln
 260 265 270
 Pro Gln Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser
 275 280 285
 Arg Ser Tyr Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Tyr Gly Ala His Asn Leu Ser

 290 295 300

Ser Glu Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Leu Ile Ala Gly
 305 310 315 320
 Gln Phe Tyr Asp Arg Val Ser Leu Ser Val Gln Pro Gly Pro Thr Val
 325 330 335
 Ala Ser Gly Glu Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Gln Gly Trp Met
 340 345 350
 Gln Thr Phe Leu Leu Thr Lys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Trp Arg

 355 360 365
 Leu Arg Ser Thr Tyr Gln Ser Gln Lys Tyr Gln Ala Glu Phe Pro Met
 370 375 380
 Gly Pro Val Thr Ser Ala His Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser
 385 390 395 400
 Gln Ser Ser Lys Pro Tyr Leu Leu Thr His Pro Ser Asp Pro Leu Glu
 405 410 415
 Leu Val Val Ser Gly Pro Ser Gly Gly Pro Ser Ser Pro Thr Thr Gly

 420 425 430
 Pro Thr Ser Thr Ser Gly Pro Glu Asp Gln Pro Leu Thr Pro Thr Gly
 435 440 445
 Ser Asp Pro Gln Ser Gly Leu Gly Arg His Leu Gly Val Val Ile Gly
 450 455 460
 Ile Leu Val Ala Val Ile Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Phe
 465 470 475 480
 Leu Ile Leu Arg His Arg Arg Gln Gly Lys His Trp Thr Ser Thr Gln

 485 490 495
 Arg Lys Ala Asp Phe Gln His Pro Ala Gly Ala Val Gly Pro Glu Pro
 500 505 510
 Thr Asp Arg Gly Leu Gln Trp Arg Ser Ser Pro Ala Ala Asp Ala Gln
 515 520 525
 Glu Glu Asn Leu Tyr Ala Ala Val Lys His Thr Gln Pro Glu Asp Gly
 530 535 540
 Val Glu Met Asp Thr Arg Ser Pro His Asp Glu Asp Pro Gln Ala Val

545 550 555 560
 Thr Tyr Ala Glu Val Lys His Ser Arg Pro Arg Arg Glu Met Ala Ser
 565 570 575
 Pro Pro Ser Pro Leu Ser Gly Glu Phe Leu Asp Thr Lys Asp Arg Gln
 580 585 590
 Ala Glu Glu Asp Arg Gln Met Asp Thr Glu Ala Ala Ala Ser Glu Ala
 595 600 605
 Pro Gln Asp Val Thr Tyr Ala Gln Leu His Ser Leu Thr Leu Arg Arg

610 615 620
 Glu Ala Thr Glu Pro Pro Pro Ser Gln Glu Gly Pro Ser Pro Ala Val
 625 630 635 640
 Pro Ser Ile Tyr Ala Thr Leu Ala Ile His
 645 650

<210> 316

<211> 631

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

Met Thr Pro Ala Leu Thr Ala Leu Leu Cys Leu Gly Leu Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Pro Arg Thr Arg Val Gln Ala Gly Pro Phe Pro Lys Pro Thr Leu Trp
 20 25 30

Ala Glu Pro Gly Ser Val Ile Ser Trp Gly Ser Pro Val Thr Ile Trp
 35 40 45

Cys Gln Gly Ser Gln Glu Ala Gln Glu Tyr Arg Leu His Lys Glu Gly
 50 55 60

Ser Pro Glu Pro Leu Asp Arg Asn Asn Pro Leu Glu Pro Lys Asn Lys
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Ile Pro Ser Met Thr Glu His His Ala Gly Arg Tyr
 85 90 95

Arg Cys His Tyr Tyr Ser Ser Ala Gly Trp Ser Glu Pro Ser Asp Pro
100 105 110

Leu Glu Met Val Met Thr Gly Ala Tyr Ser Lys Pro Thr Leu Ser Ala
115 120 125

Leu Pro Ser Pro Val Val Ala Ser Gly Gly Asn Met Thr Leu Arg Cys
130 135 140

Gly Ser Gln Lys Gly Tyr His His Phe Val Leu Met Lys Glu Gly Glu
145 150 155 160

His Gln Leu Pro Arg Thr Leu Asp Ser Gln Gln Leu His Ser Arg Gly
165 170 175

Phe Gln Ala Leu Phe Pro Val Gly Pro Val Thr Pro Ser His Arg Trp
180 185 190

Arg Phe Thr Cys Tyr Tyr Tyr Tyr Thr Asn Thr Pro Trp Val Trp Ser
195 200 205

His Pro Ser Asp Pro Leu Glu Ile Leu Pro Ser Gly Val Ser Arg Lys
210 215 220

Pro Ser Leu Leu Thr Leu Gln Gly Pro Val Leu Ala Pro Gly Gln Ser
225 230 235 240

Leu Thr Leu Gln Cys Gly Ser Asp Val Gly Tyr Asn Arg Phe Val Leu
245 250 255

Tyr Lys Glu Gly Glu Arg Asp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Gln Pro
260 265 270

Gln Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser Pro
275 280 285

Ser Asn Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Tyr Gly Ala His Asn Leu Ser Ser
290 295 300

Glu Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asn Ile Leu Met Ala Gly Gln
305 310 315 320

Ile Tyr Asp Thr Val Ser Leu Ser Ala Gln Pro Gly Pro Thr Val Ala
325 330 335

Ser Gly Glu Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Trp Trp Gln Phe Asp

340 345 350
 Thr Phe Leu Leu Thr Lys Glu Gly Ala Ala His Pro Pro Leu Arg Leu
 355 360 365
 Arg Ser Met Tyr Gly Ala His Lys Tyr Gln Ala Glu Phe Pro Met Ser
 370 375 380
 Pro Val Thr Ser Ala His Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser Tyr
 385 390 395 400

 Ser Ser Asn Pro His Leu Leu Ser His Pro Ser Glu Pro Leu Glu Leu
 405 410 415
 Val Val Ser Gly His Ser Gly Gly Ser Ser Leu Pro Pro Thr Gly Pro
 420 425 430
 Pro Ser Thr Pro Gly Leu Gly Arg Tyr Leu Glu Val Leu Ile Gly Val
 435 440 445
 Ser Val Ala Phe Val Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu
 450 455 460

 Arg Arg Gln Arg His Ser Lys His Arg Thr Ser Asp Gln Arg Lys Thr
 465 470 475 480
 Asp Phe Gln Arg Pro Ala Gly Ala Ala Glu Thr Glu Pro Lys Asp Arg
 485 490 495
 Gly Leu Leu Arg Arg Ser Ser Pro Ala Ala Asp Val Gln Glu Glu Asn
 500 505 510
 Leu Tyr Ala Ala Val Lys Asp Thr Gln Ser Glu Asp Arg Val Glu Leu
 515 520 525

 Asp Ser Gln Ser Pro His Asp Glu Asp Pro Gln Ala Val Thr Tyr Ala
 530 535 540
 Pro Val Lys His Ser Ser Pro Arg Arg Glu Met Ala Ser Pro Pro Ser
 545 550 555 560
 Ser Leu Ser Gly Glu Phe Leu Asp Thr Lys Asp Arg Gln Val Glu Glu
 565 570 575
 Asp Arg Gln Met Asp Thr Glu Ala Ala Ala Ser Glu Ala Ser Gln Asp
 580 585 590

Val Thr Tyr Ala Gln Leu His Ser Leu Thr Leu Arg Arg Lys Ala Thr

595 600 605

Glu Pro Pro Pro Ser Gln Glu Gly Glu Pro Pro Ala Glu Pro Ser Ile

610 615 620

Tyr Ala Thr Leu Ala Ile His

625 630

<210> 317

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 317

Met Ile Pro Thr Phe Thr Ala Leu Leu Cys Leu Gly Leu Ser Leu Gly

1 5 10 15

Pro Arg Thr His Met Gln Ala Gly Pro Leu Pro Lys Pro Thr Leu Trp

20 25 30

Ala Glu Pro Gly Ser Val Ile Ser Trp Gly Asn Ser Val Thr Ile Trp

35 40 45

Cys Gln Gly Thr Leu Glu Ala Arg Glu Tyr Arg Leu Asp Lys Glu Glu

50 55 60

Ser Pro Ala Pro Trp Asp Arg Gln Asn Pro Leu Glu Pro Lys Asn Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Cys Tyr Tyr Arg Ser Pro Val Gly Trp Ser Gln Pro Ser Asp Pro

100 105 110

Leu Glu Leu Val Met Thr Gly Ala Tyr Ser Lys Pro Thr Leu Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

Gln Ser Arg Ser Pro Met Asp Thr Phe Leu Leu Ile Lys Glu Arg Ala

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

 195 200 205
 Pro Ser Asp Pro Leu Glu Leu Ile Val Ser Gly Ser Leu Glu Asp Pro
 210 215 220
 Arg Pro Ser Pro Thr Arg Ser Val Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Asp
 225 230 235 240
 Gln Pro Leu Met Pro Thr Gly Ser Val Pro His Ser Gly Leu Arg Arg
 245 250 255
 His Trp Glu Val Leu Ile Gly Val Leu Val Val Ser Ile Leu Leu Leu

 260 265 270
 Ser Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Gln His Trp Arg Gln Gly Lys His
 275 280 285
 Arg Thr Leu Ala Gln Arg Gln Ala Asp Phe Gln Arg Pro Pro Gly Ala
 290 295 300
 Ala Glu Pro Glu Pro Lys Asp Gly Gly Leu Gln Arg Arg Ser Ser Pro
 305 310 315 320
 Ala Ala Asp Val Gln Gly Glu Asn Phe Cys Ala Ala Val Lys Asn Thr

 325 330 335
 Gln Pro Glu Asp Gly Val Glu Met Asp Thr Arg Gln Ser Pro His Asp
 340 345 350
 Glu Asp Pro Gln Ala Val Thr Tyr Ala Lys Val Lys His Ser Arg Pro
 355 360 365
 Arg Arg Glu Met Ala Ser Pro Pro Ser Pro Leu Ser Gly Glu Phe Leu
 370 375 380
 Asp Thr Lys Asp Arg Gln Ala Glu Glu Asp Arg Gln Met Asp Thr Glu

 385 390 395 400

Ala Ala Ala Ser Glu Ala Pro Gln Asp Val Thr Tyr Ala Gln Leu His

405 410 415

Ser Phe Thr Leu Arg Gln Lys Ala Thr Glu Pro Pro Pro Ser Gln Glu

420 425 430

Gly Ala Ser Pro Ala Glu Pro Ser Val Tyr Ala Thr Leu Ala Ile His

435 440 445

<210> 318

<211> 590

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 318

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

1 5 10 15

Pro Arg Thr Cys Val Gln Ala Gly Thr Leu Pro Lys Pro Thr Leu Trp

20 25 30

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

35 40 45

Cys Gln Gly Pro Leu Glu Thr Glu Glu Tyr Arg Leu Asp Lys Glu Gly

50 55 60

Leu Pro Trp Ala Arg Lys Arg Gln Asn Pro Leu Glu Pro Gly Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Cys Tyr Tyr Glu Thr Pro Ala Gly Trp Ser Glu Pro Ser Asp Pro

100 105 110

Leu Glu Leu Val Ala Thr Gly Phe Tyr Ala Glu Pro Thr Leu Leu Ala

115 120 125

Leu Pro Ser Pro Val Val Ala Ser Gly Gly Asn Val Thr Leu Gln Cys

130 135 140

Asp Thr Leu Asp Gly Leu Leu Thr Phe Val Leu Val Glu Glu Glu Gln

145 150 155 160
 Lys Leu Pro Arg Thr Leu Tyr Ser Gln Lys Leu Pro Lys Gly Pro Ser
 165 170 175
 Gln Ala Leu Phe Pro Val Gly Pro Val Thr Pro Ser Cys Arg Trp Arg

 180 185 190
 Phe Arg Cys Tyr Tyr Tyr Tyr Arg Lys Asn Pro Gln Val Trp Ser Asn
 195 200 205
 Pro Ser Asp Leu Leu Glu Ile Leu Val Pro Gly Val Ser Arg Lys Pro
 210 215 220
 Ser Leu Leu Ile Pro Gln Gly Ser Val Val Ala Arg Gly Gly Ser Leu
 225 230 235 240
 Thr Leu Gln Cys Arg Ser Asp Val Gly Tyr Asp Ile Phe Val Leu Tyr

 245 250 255
 Lys Glu Gly Glu His Asp Leu Val Gln Gly Ser Gly Gln Gln Pro Gln
 260 265 270
 Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser Arg Ser
 275 280 285
 His Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Tyr Gly Ala His Asn Leu Ser Pro Arg
 290 295 300
 Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Leu Ile Ala Gly Leu Ile

 305 310 315 320
 Pro Asp Ile Pro Ala Leu Ser Val Gln Pro Gly Pro Lys Val Ala Ser
 325 330 335
 Gly Glu Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Trp His Gln Ile Asp Thr
 340 345 350
 Phe Phe Leu Thr Lys Glu Gly Ala Ala His Pro Pro Leu Cys Leu Lys
 355 360 365
 Ser Lys Tyr Gln Ser Tyr Arg His Gln Ala Glu Phe Ser Met Ser Pro

 370 375 380
 Val Thr Ser Ala Gln Gly Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Ser Ala Ile Arg
 385 390 395 400

Ser Tyr Pro Tyr Leu Leu Ser Ser Pro Ser Tyr Pro Gln Glu Leu Val
405 410 415

Val Ser Gly Pro Ser Gly Asp Pro Ser Leu Ser Pro Thr Gly Ser Thr
420 425 430

Pro Thr Pro Gly Pro Glu Asp Gln Pro Leu Thr Pro Thr Gly Leu Asp
435 440 445

Pro Gln Ser Gly Leu Gly Arg His Leu Gly Val Val Thr Gly Val Ser
450 455 460

Val Ala Phe Val Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Arg
465 470 475 480

His Arg His Gln Ser Lys His Arg Thr Ser Ala His Phe Tyr Arg Pro
485 490 495

Ala Gly Ala Ala Gly Pro Glu Pro Lys Asp Gln Gly Leu Gln Lys Arg
500 505 510

Ala Ser Pro Val Ala Asp Ile Gln Glu Glu Ile Leu Asn Ala Ala Val
515 520 525

Lys Asp Thr Gln Pro Lys Asp Gly Val Glu Met Asp Ala Arg Ala Ala
530 535 540

Ala Ser Glu Ala Pro Gln Asp Val Thr Tyr Ala Gln Leu His Ser Leu
545 550 555 560

Thr Leu Arg Arg Glu Ala Thr Glu Pro Pro Pro Ser Gln Glu Arg Glu
565 570 575

Pro Pro Ala Glu Pro Ser Ile Tyr Ala Pro Leu Ala Ile His
580 585 590

<210> 319

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

Met Thr Pro Ile Val Thr Val Leu Ile Cys Leu Arg Leu Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Pro Arg Thr His Val Gln Ala Gly Thr Leu Pro Lys Pro Thr Leu Trp

 20 25 30
 Ala Glu Pro Gly Ser Val Ile Thr Gln Gly Ser Pro Val Thr Leu Trp
 35 40 45
 Cys Gln Gly Ile Leu Glu Thr Gln Glu Tyr Arg Leu Tyr Arg Glu Lys
 50 55 60
 Lys Thr Ala Pro Trp Ile Thr Arg Ile Pro Gln Glu Ile Val Lys Lys
 65 70 75 80
 Gly Gln Phe Pro Ile Pro Ser Ile Thr Trp Glu His Thr Gly Arg Tyr

 85 90 95
 Arg Cys Phe Tyr Gly Ser His Thr Ala Gly Trp Ser Glu Pro Ser Asp
 100 105 110
 Pro Leu Glu Leu Val Val Thr Gly Ala Tyr Ile Lys Pro Thr Leu Ser
 115 120 125
 Ala Leu Pro Ser Pro Val Val Thr Ser Gly Gly Asn Val Thr Leu His
 130 135 140
 Cys Val Ser Gln Val Ala Phe Gly Ser Phe Ile Leu Cys Lys Glu Gly

 145 150 155 160
 Glu Asp Glu His Pro Gln Cys Leu Asn Ser Gln Pro Arg Thr His Gly
 165 170 175
 Trp Ser Arg Ala Ile Phe Ser Val Gly Pro Val Ser Pro Ser Arg Arg
 180 185 190
 Trp Ser Tyr Arg Cys Tyr Ala Tyr Asp Ser Asn Ser Pro His Val Trp
 195 200 205
 Ser Leu Pro Ser Asp Leu Leu Glu Leu Leu Val Leu Gly Val Ser Lys

 210 215 220
 Lys Pro Ser Leu Ser Val Gln Pro Gly Pro Ile Val Ala Pro Gly Glu
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Leu Gln Cys Val Ser Asp Val Ser Tyr Asp Arg Phe Val
 245 250 255

Leu Tyr Lys Glu Gly Glu Arg Asp Phe Leu Gln Leu Pro Gly Pro Gln
 260 265 270
 Pro Gln Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser
 275 280 285
 Arg Ser Tyr Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Ser Gly Ala Tyr Asn Leu Ser
 290 295 300
 Ser Glu Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Leu Ile Ala Gly
 305 310 315 320
 Gln Phe Arg Gly Arg Pro Phe Ile Ser Val His Pro Gly Pro Thr Val
 325 330 335
 Ala Ser Gly Glu Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Trp Gly Pro Phe
 340 345 350
 His Thr Phe Leu Leu Thr Lys Ala Gly Ala Ala Asp Ala Pro Leu Arg
 355 360 365
 Leu Arg Ser Ile His Glu Tyr Pro Lys Tyr Gln Ala Glu Phe Pro Met
 370 375 380
 Ser Pro Val Thr Ser Ala His Ser Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Ser Asn Pro Tyr Leu Leu Ser His Pro Ser Asp Ser Leu Glu
 405 410 415
 Leu Met Val Ser Gly Ala Ala Glu Thr Leu Ser Pro Pro Gln Asn Lys
 420 425 430
 Ser Asp Ser Lys Ala Gly Ala Ala Asn Thr Leu Ser Pro Ser Gln Asn
 435 440 445
 Lys Thr Ala Ser His Pro Gln Asp Tyr Thr Val Glu Asn Leu Ile Arg
 450 455 460
 Met Gly Ile Ala Gly Leu Val Leu Val Val Leu Gly Ile Leu Leu Phe
 465 470 475 480
 Glu Ala Gln His Ser Gln Arg Ser Leu
 485
 <210> 320

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

Met Thr Pro Ile Leu Thr Val Leu Ile Cys Leu Gly Leu Ser Leu Gly

1 5 10 15

Pro Arg Thr His Val Gln Ala Gly His Leu Pro Lys Pro Thr Leu Trp

20 25 30

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

35 40 45

Cys Gln Gly Ser Leu Gln Ala Glu Glu Tyr His Leu Tyr Arg Glu Asn

50 55 60

Lys Ser Ala Ser Trp Val Arg Arg Ile Gln Glu Pro Gly Lys Asn Gly

65 70 75 80

Gln Phe Pro Ile Pro Ser Ile Thr Trp Glu His Ala Gly Arg Tyr His

85 90 95

Cys Gln Tyr Tyr Ser His Asn His Ser Ser Glu Tyr Ser Asp Pro Leu

100 105 110

Glu Leu Val Val Thr Gly Ala Tyr Ser Lys Pro Thr Leu Ser Ala Leu

115 120 125

Pro Ser Pro Val Val Thr Leu Gly Gly Asn Val Thr Leu Gln Cys Val

130 135 140

Ser Gln Val Ala Phe Asp Gly Phe Ile Leu Cys Lys Glu Gly Glu Asp

145 150 155 160

Glu His Pro Gln Arg Leu Asn Ser His Ser His Ala Arg Gly Trp Ser

165 170 175

Trp Ala Ile Phe Ser Val Gly Pro Val Ser Pro Ser Arg Arg Trp Ser

180 185 190

Tyr Arg Cys Tyr Ala Tyr Asp Ser Asn Ser Pro Tyr Val Trp Ser Leu

195 200 205

Pro Ser Asp Leu Leu Glu Leu Leu Val Pro Gly Val Ser Lys Lys Pro
210 215 220

Ser Leu Ser Val Gln Pro Gly Pro Met Val Ala Pro Gly Glu Ser Leu
225 230 235 240

Thr Leu Gln Cys Val Ser Asp Val Gly Tyr Asp Arg Phe Val Leu Tyr
245 250 255

Lys Glu Gly Glu Arg Asp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Trp Gln Pro Gln
260 265 270

Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser Pro Ser
275 280 285

His Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Tyr Ser Ala His Asn Leu Ser Ser Glu
290 295 300

Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Leu Ile Thr Gly Gln Phe
305 310 315 320

Tyr Asp Arg Pro Ser Leu Ser Val Gln Pro Val Pro Thr Val Ala Pro
325 330 335

Gly Lys Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Arg Gly Gln Phe His Thr
340 345 350

Phe Leu Leu Thr Lys Glu Gly Ala Gly His Pro Pro Leu His Leu Arg
355 360 365

Ser Glu His Gln Ala Gln Gln Asn Gln Ala Glu Phe Arg Met Gly Pro
370 375 380

Val Thr Ser Ala His Val Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Ser Ser Leu Ser
385 390 395 400

Ser Asn Pro Tyr Leu Leu Ser Leu Pro Ser Asp Pro Leu Glu Leu Val
405 410 415

Val Ser Glu Ala Ala Glu Thr Leu Ser Pro Ser Gln Asn Lys Thr Asp
420 425 430

Ser Thr Thr Thr Ser Leu Gly Gln His Pro Gln Asp Tyr Thr Val Glu
435 440 445

Asn Leu Ile Arg Met Gly Val Ala Gly Leu Val Leu Val Val Leu Gly

450 455 460
 Ile Leu Leu Phe Glu Ala Gln His Ser Gln Arg Ser Leu Gln Asp Ala
 465 470 475 480

Ala Gly Arg

<210> 321

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 321

Met Thr Pro Ile Leu Thr Val Leu Ile Cys Leu Gly Leu Ser Leu Asp

1 5 10 15

Pro Arg Thr His Val Gln Ala Gly Pro Leu Pro Lys Pro Thr Leu Trp

20 25 30

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

35 40 45

Cys Gln Gly Ser Leu Glu Thr Gln Glu Tyr His Leu Tyr Arg Glu Lys

50 55 60

Lys Thr Ala Leu Trp Ile Thr Arg Ile Pro Gln Glu Leu Val Lys Lys

65 70 75 80

Gly Gln Phe Pro Ile Leu Ser Ile Thr Trp Glu His Ala Gly Arg Tyr

85 90 95

Cys Cys Ile Tyr Gly Ser His Thr Ala Gly Leu Ser Glu Ser Ser Asp

100 105 110

Pro Leu Glu Leu Val Val Thr Gly Ala Tyr Ser Lys Pro Thr Leu Ser

115 120 125

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

130 135 140

Cys Asp Ser Gln Val Ala Phe Asp Gly Phe Ile Leu Cys Lys Glu Gly

145 150 155 160

Glu Asp Glu His Pro Gln Cys Leu Asn Ser His Ser His Ala Arg Gly

165 170 175

Ser Ser Arg Ala Ile Phe Ser Val Gly Pro Val Ser Pro Ser Arg Arg

180 185 190

Trp Ser Tyr Arg Cys Tyr Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Pro Tyr Val Trp

195 200 205

Ser Leu Pro Ser Asp Leu Leu Gly Leu Leu Val Pro Gly Val Ser Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Leu Thr Phe Gln Cys Gly Ser Asp Ala Gly Tyr Asp Arg Phe Val

245 250 255

Leu Tyr Lys Glu Trp Gly Arg Asp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Arg Gln

260 265 270

Pro Gln Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser

275 280 285

Arg Ser Tyr Gly Gly Gln Tyr Thr Cys Ser Gly Ala Tyr Asn Leu Ser

290 295 300

Ser Glu Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Leu Ile Thr Gly

305 310 315 320

Gln Ile Arg Ala Arg Pro Phe Leu Ser Val Arg Pro Gly Pro Thr Val

325 330 335

Ala Ser Gly Glu Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Gln Gly Gly Met

340 345 350

His Thr Phe Leu Leu Thr Lys Glu Gly Ala Ala Asp Ser Pro Leu Arg

355 360 365

Leu Lys Ser Lys Arg Gln Ser His Lys Tyr Gln Ala Glu Phe Pro Met

370 375 380

Ser Pro Val Thr Ser Ala His Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser

385 390 395 400

Leu Ser Ser Asn Pro Tyr Leu Leu Thr His Pro Ser Asp Pro Leu Glu

405 410 415
Leu Val Val Ser Gly Ala Ala Glu Thr Leu Ser Pro Pro Gln Asn Lys

420 425 430
Ser Asp Ser Lys Ala Gly Glu

435
<210> 322
<211> 499
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 322
Met Thr Leu Ile Leu Thr Ser Leu Leu Phe Phe Gly Leu Ser Leu Gly
1 5 10 15
Pro Arg Thr Arg Val Gln Ala Glu Asn Leu Pro Lys Pro Ile Leu Trp
20 25 30

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

His Cys Tyr Tyr Gln Ser Pro Ala Gly Trp Ser Glu Pro Ser Asp Pro
100 105 110
Leu Glu Leu Val Val Thr Ala Tyr Ser Arg Pro Thr Leu Ser Ala Leu
115 120 125
Pro Ser Pro Val Val Thr Ser Gly Val Asn Val Thr Leu Arg Cys Ala
130 135 140
Ser Arg Leu Gly Leu Gly Arg Phe Thr Leu Ile Glu Glu Gly Asp His

145 150 155 160
 Arg Leu Ser Trp Thr Leu Asn Ser His Gln His Asn His Gly Lys Phe
 165 170 175
 Gln Ala Leu Phe Pro Met Gly Pro Leu Thr Phe Ser Asn Arg Gly Thr
 180 185 190
 Phe Arg Cys Tyr Gly Tyr Glu Asn Asn Thr Pro Tyr Val Trp Ser Glu
 195 200 205
 Pro Ser Asp Pro Leu Gln Leu Leu Val Ser Gly Val Ser Arg Lys Pro
 210 215 220

 Ser Leu Leu Thr Leu Gln Gly Pro Val Val Thr Pro Gly Glu Asn Leu
 225 230 235 240
 Thr Leu Gln Cys Gly Ser Asp Val Gly Tyr Ile Arg Tyr Thr Leu Tyr
 245 250 255
 Lys Glu Gly Ala Asp Gly Leu Pro Gln Arg Pro Gly Arg Gln Pro Gln
 260 265 270
 Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Ser Pro Val Ser Arg Ser
 275 280 285

 Tyr Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Tyr Gly Ala His Asn Val Ser Ser Glu
 290 295 300
 Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asp Ile Leu Ile Ala Gly Gln Ile
 305 310 315 320
 Ser Asp Arg Pro Ser Leu Ser Val Gln Pro Gly Pro Thr Val Thr Ser
 325 330 335
 Gly Glu Lys Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Trp Asp Pro Met Phe Thr
 340 345 350

 Phe Leu Leu Thr Lys Glu Gly Ala Ala His Pro Pro Leu Arg Leu Arg
 355 360 365
 Ser Met Tyr Gly Ala His Lys Tyr Gln Ala Glu Phe Pro Met Ser Pro
 370 375 380
 Val Thr Ser Ala His Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser Arg Ser
 385 390 395 400

Ser Asn Pro Tyr Leu Leu Ser His Pro Ser Glu Pro Leu Glu Leu Val
405 410 415

Val Ser Gly Ala Thr Glu Thr Leu Asn Pro Ala Gln Lys Lys Ser Asp
420 425 430

Ser Lys Thr Ala Pro His Leu Gln Asp Tyr Thr Val Glu Asn Leu Ile
435 440 445

Arg Met Gly Val Ala Gly Leu Val Leu Leu Phe Leu Gly Ile Leu Leu
450 455 460

Phe Glu Ala Gln His Ser Gln Arg Ser Pro Pro Arg Cys Ser Gln Glu
465 470 475 480

Ala Asn Ser Arg Lys Asp Asn Ala Pro Phe Arg Val Val Glu Pro Trp
485 490 495

Glu Gln Ile

<210> 323

<211> 299

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 323

Met Ala Pro Trp Ser His Pro Ser Ala Gln Leu Gln Pro Val Gly Gly
1 5 10 15

Asp Ala Val Ser Pro Ala Leu Met Val Leu Leu Cys Leu Gly Leu Ser

20 25 30

Leu Gly Pro Arg Thr His Val Gln Ala Gly Asn Leu Ser Lys Ala Thr
35 40 45

Leu Trp Ala Glu Pro Gly Ser Val Ile Ser Arg Gly Asn Ser Val Thr
50 55 60

Ile Arg Cys Gln Gly Thr Leu Glu Ala Gln Glu Tyr Arg Leu Val Lys
65 70 75 80

Glu Gly Ser Pro Glu Pro Trp Asp Thr Gln Asn Pro Leu Glu Pro Lys

85 90 95

Asn Lys Ala Arg Phe Ser Ile Pro Ser Met Thr Glu His His Ala Gly

100 105 110

Arg Tyr Arg Cys Tyr Tyr Tyr Ser Pro Ala Gly Trp Ser Glu Pro Ser

115 120 125

Asp Pro Leu Glu Leu Val Val Thr Gly Phe Tyr Asn Lys Pro Thr Leu

130 135 140

Ser Ala Leu Pro Ser Pro Val Val Thr Ser Gly Glu Asn Val Thr Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Asp His Lys Leu Ser Trp Thr Leu Asp Ser Gln Leu Thr Pro Ser

180 185 190

Gly Gln Phe Gln Ala Leu Phe Pro Val Gly Pro Val Thr Pro Ser His

195 200 205

Arg Trp Met Leu Arg Cys Tyr Gly Ser Arg Arg His Ile Leu Gln Val

210 215 220

Trp Ser Glu Pro Ser Asp Leu Leu Glu Ile Pro Val Ser Gly Ala Ala

225 230 235 240

Asp Asn Leu Ser Pro Ser Gln Asn Lys Ser Asp Ser Gly Thr Ala Ser

245 250 255

His Leu Gln Asp Tyr Ala Val Glu Asn Leu Ile Arg Met Gly Met Ala

260 265 270

Gly Leu Ile Leu Val Val Leu Gly Ile Leu Ile Phe Gln Asp Trp His

275 280 285

Ser Gln Arg Ser Pro Gln Ala Ala Ala Gly Arg

290 295

<210> 324

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 324

Met Thr Pro Ala Leu Thr Ala Leu Leu Cys Leu Gly Leu Ser Leu Gly

1 5 10 15

Pro Arg Thr Arg Val Gln Ala Gly Pro Phe Pro Lys Pro Thr Leu Trp

20 25 30

Ala Glu Pro Gly Ser Val Ile Ser Trp Gly Ser Pro Val Thr Ile Trp

35 40 45

Cys Gln Gly Ser Leu Glu Ala Gln Glu Tyr Gln Leu Asp Lys Glu Gly

50 55 60

Ser Pro Glu Pro Leu Asp Arg Asn Asn Pro Leu Glu Pro Lys Asn Lys

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Ile Pro Ser Met Thr Gln His His Ala Gly Arg Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Glu Leu Val Met Thr Gly Phe Tyr Asn Lys Pro Thr Leu Ser Ala

115 120 125

Leu Pro Ser Pro Val Val Ala Ser Gly Gly Asn Met Thr Leu Arg Cys

130 135 140

Gly Ser Gln Lys Gly Tyr His His Phe Val Leu Met Lys Glu Gly Glu

145 150 155 160

His Gln Leu Pro Arg Thr Leu Asp Ser Gln Gln Leu His Ser Gly Gly

165 170 175

Phe Gln Ala Leu Phe Pro Val Gly Pro Val Thr Pro Ser His Arg Trp

180 185 190

Arg Phe Thr Cys Tyr Tyr Tyr Thr Asn Thr Pro Arg Val Trp Ser

195 200 205

His Pro Ser Asp Pro Leu Glu Ile Leu Pro Ser Gly Val Ser Arg Lys

210 215 220
 Pro Ser Leu Leu Thr Leu Gln Gly Pro Val Leu Ala Pro Gly Gln Ser
 225 230 235 240
 Leu Thr Leu Gln Cys Gly Ser Asp Val Gly Tyr Asp Arg Phe Val Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Glu Gly Glu Arg Asp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Gln Pro
 260 265 270
 Gln Ala Gly Leu Ser Gln Ala Asn Phe Thr Leu Gly Pro Val Ser Pro

 275 280 285
 Ser His Gly Gly Gln Tyr Arg Cys Tyr Gly Ala His Asn Leu Ser Ser
 290 295 300
 Glu Trp Ser Ala Pro Ser Asp Pro Leu Asn Ile Leu Met Ala Gly Gln
 305 310 315 320
 Ile Tyr Asp Thr Val Ser Leu Ser Ala Gln Pro Gly Pro Thr Val Ala
 325 330 335
 Ser Gly Glu Asn Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Arg Gly Tyr Phe Asp

 340 345 350
 Thr Phe Leu Leu Thr Lys Glu Gly Ala Ala His Pro Pro Leu Arg Leu
 355 360 365
 Arg Ser Met Tyr Gly Ala His Lys Tyr Gln Ala Glu Phe Pro Met Ser
 370 375 380
 Pro Val Thr Ser Ala His Ala Gly Thr Tyr Arg Cys Tyr Gly Ser Tyr
 385 390 395 400
 Ser Ser Asn Pro His Leu Leu Ser Phe Pro Ser Glu Pro Leu Glu Leu

 405 410 415
 Met Val Ser Gly His Ser Gly Gly Ser Ser Leu Pro Pro Thr Gly Pro
 420 425 430
 Pro Ser Thr Pro Ala Ser His Ala Lys Asp Tyr Thr Val Glu Asn Leu
 435 440 445
 Ile Arg Met Gly Met Ala Gly Leu Val Leu Val Phe Leu Gly Ile Leu
 450 455 460

Leu Phe Glu Ala Gln His Ser Gln Arg Asn Pro Gln Asp Ala Ala Gly

465 470 475 480

Arg

<210> 325

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 325

Met Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Cys Met Gly Trp Asn Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu

35 40 45

Val Ala Thr Ile Asp Thr Asp Asp Thr Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ser Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ile Trp Met Lys Leu Arg Gly Ser Cys His Asp Arg Arg Leu Glu

100 105 110

Val Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ile Asn

115 120 125

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 326

Gly Tyr Thr Phe Ser His Tyr Cys Met

1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 327

Thr Ile Asp Thr Asp Asp Thr Pro Thr

1 5

<210> 328

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 328

Ala Ile Trp Met Lys Leu Arg Gly Ser Cys His Asp Arg Arg Leu Glu

1 5 10 15

<210> 329

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 329

Met Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Cys Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Gly
 35 40 45
 Val Ala Ser Ile Asp Ser Asp Gly Thr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ala Arg Phe Gly Pro Met Gly Cys Val Asp Leu Ser Thr Leu Ser
 100 105 110
 Phe Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ile Thr
 115 120 125

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 330

Gly Tyr Thr His Ser Ser Tyr Cys Met
 1 5

<210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

Ser Ile Asp Ser Asp Gly Thr Thr Ser
 1 5

<210> 332

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 332

Ala Ala Arg Phe Gly Pro Met Gly Cys Val Asp Leu Ser Thr Leu Ser

1 5 10 15

Phe Gly His

<210> 333

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 333

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn 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 Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 334

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

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	Gly	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
Phe	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> 335

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1	5

<210

> 336

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 336

Ser Tyr Asp Gly Asn Asn

1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 337

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 338

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 338

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 341

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220
 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240

 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 290 295 300

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 342
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 342
 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 Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asp 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 Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro 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> 343

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 344

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

Trp Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 345

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 345

Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 346

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 346

Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp

1 5

<210> 347

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 347

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 348

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 348

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5
 <210> 349
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 349
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ala Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
 35 40 45
 Ala Gly Ile Asn Ser Val Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
 85 90 95
 Ser Asp Pro Arg Arg Gly Trp Asp Thr Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Gln Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 350
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 350
 Gly Ser Ile Phe Ser Ser Asn Ala Met Ala

1 5 10

<210> 351

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 351

Ala Ile Asn Ser Val Gly Val Thr Lys

1 5

<210> 352

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 352

Asp Pro Arg Arg Gly Trp Asp Thr Arg Tyr

1 5 10

<210> 353

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 353

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Asp Leu Val Ala

35 40 45

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

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

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 354
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 354
 Gly Ser Ile Phe Ser Ser Thr Ala Met Ala
 1 5 10
 <210> 355
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 355
 Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 356
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 356

Ala Ile Ser Ser Val Gly Val Thr Lys

1 5

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

Asp Pro Arg Arg Gly Trp Asp Thr Arg Tyr

1 5 10

<210> 358

<

211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Gly Gln Phe Gly Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly

100	105	110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 359		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polypeptide		
<400> 359		
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly		
1	5	10
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser		
20	25	30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser		
85	90	95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
<210> 360		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
peptide		
<400> 360		
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met Ser		

1 5 10

<210> 361

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

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

1 5 10 15

Gly

<210> 362

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 362

His Gly Gln Phe Gly Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 363

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 364

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 365

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 366

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala 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 Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Arg Tyr Glu Gly Asn Tyr Val Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 367

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

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

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

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

<210> 368

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Gly

1 5

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 369

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro

1 5

<210> 370

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 370

Ala Arg Arg Arg Tyr Glu Gly Asn Tyr Val Phe Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 371

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 371

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Phe Ser

1 5 10

<210> 372

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

Thr Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 373

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

Gln His His Tyr Val Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 374

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 374

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 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser

20 25 30

Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp

35 40 45

Val Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala

<210> 375

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 375

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 Arg Arg Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 376

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 376

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp

1 5

<210> 377

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Thr

1 5

<210> 378

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 378

Ala Ser Met Asp Tyr

1 5

<210> 379

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Arg Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 380

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 381

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 381

Gln Gln Ser His Ser Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 382

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 382

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys 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 Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 383

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

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 Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 384

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

Ser Tyr Asn Met His

1 5

<210> 385

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

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

1 5 10 15

Gly

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 386

Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr

1 5

<210> 387

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln

1 5 10 15

<210> 388

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 389

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr

1 5

<210> 390

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 391

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

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

35				40				45							
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
50				55				60							
Pro	Asp	Arg	Phe	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	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
100				105				110							
Lys															

<210> 392

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 392

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 393

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 393

Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210>

394

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 394

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 395

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 395

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

1 5 10 15

Thr

<210> 396

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 397

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 398

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 398

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe

35 40 45

Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Asn Ile Tyr Tyr Leu
65 70 75 80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn
85 90 95
Ile Leu Tyr Leu Gln Met Ser Gly Leu Lys Ser Glu Asp Ser Ala Met
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly His Tyr Ala Leu Asp Tyr Cys Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 399

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

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

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

His Tyr Asn Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 400

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 400

Ser Phe Gly Met Ser

1 5

<210> 401

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 401

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

1 5 10 15

Gly

<210> 402

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 402

Glu Gly His Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5

<210> 403

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 403

Lys Ser Ser Gln Asn Leu Leu Tyr Ser Thr Asp Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 404

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 404

Phe Ala Ser Ile Arg Glu Ser

1 5

<210> 405

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 405

Gln Gln His Tyr Asn Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 406

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 406

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn 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 Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 407

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 407

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

<210> 408

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 408

Ser Tyr Pro Met Asn

1 5

<210> 409

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 409

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 410

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 410

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

1 5 10

<210> 411

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 411

Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 412

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 412

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 413

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 413

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Ser Asn

1 5

<210> 414

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

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

1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu

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

65 70 75 80
Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Gln Val Gly Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 415

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 415

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

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

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

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

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

<210> 416

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 417

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 417

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 418

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 418

Ala Arg Arg Gln Val Gly Leu Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 419

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 419

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 420

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 420

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 421

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 421

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro

1 5

<210> 422

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 422

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210	215	220	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
	290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
	325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
	340	345	350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
	355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
	370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
385	390	395	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
	405	410	415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
	420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 423			
<211> 214			

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 423

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 Arg 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 His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 424

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 424

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser Tyr

1 5

<210> 425

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

Asp Asn Gly Asp Ser

1 5

<210> 426

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 426

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5 10

<210> 427

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 427

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 428

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 428

Thr Ser Arg Leu Arg Ser

1 5

<210> 429

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 429

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 430

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 430

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 Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ser Gly

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Ile Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Ile Thr Ile Asn Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu

 65 70 75 80
 Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Tyr Lys Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 431
 <211> 214

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 431
 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 Lys 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 Ser Ala Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 432
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 432

Gly Gly Ser Phe Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 433

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 433

Ser Tyr Asn Gly Ile Thr Tyr His

1 5

<210> 434

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 434

Ala Arg Tyr Lys Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly His Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 435

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 435

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 436

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 436

Thr Ser Lys Leu His

1 5

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 437

Gln Gln Gly Ser Ala Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 438

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 438

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85	90	95
Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
		160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 439

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 439

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 440

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 441

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 441

Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 442

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 442

Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 443

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210

> 444

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 444

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 445

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 445

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 446

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 446

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Phe Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 447

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 447

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 Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 448

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 448

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 449

Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 450

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 450

Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 451

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 451

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 452

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 452

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 453

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 454

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 454

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 Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu

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 Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270

 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

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

435 440 445

<210> 455

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 455

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Thr Phe Cys Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 456

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 457

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 457

Asn His Gly Gly Tyr Val

1 5

<210> 458

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 458

Ala Arg Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10 15

<210> 459

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 459

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 460

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 460

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile

1 5

<210> 461

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 461

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Ala Leu Thr

1 5 10

<210> 462

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 462

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Ser	Thr	Tyr
				20				25					30		
Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
				35			40					45			
Gly	Lys	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe
				50			55				60				
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85				90				95			
Ala	Arg	Gly	Tyr	Gly	Ile	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
				100				105				110			
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
				115				120				125			
Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
				130				135				140			
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150				155					160	
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165				170				175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe
				180				185				190			
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
				195				200				205			
Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro
				210				215				220			

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 463

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 463

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 464

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 464

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr Trp

1 5

<210> 465

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 465

Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr

1 5

<210> 466

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 466

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr

1 5

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 467

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala His

1 5 10

<210> 468

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 468

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 469

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 469

Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu Ala Val

1 5 10

<210> 470

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 470

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 Tyr 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 Arg 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 Arg Leu Gly Tyr Gly Arg Val Asp Glu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 471
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 471
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Leu Ser Asn Ile Gly Arg Asn
20 25 30
Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

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

 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser His
 85 90 95
 Pro Gly Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110
 Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125
 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

 130 135 140
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

 195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 472
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 472
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 473

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 473

Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr

1 5

<210> 474

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 474

Ala Arg Leu Gly Tyr Gly Arg Val Asp Glu

1 5 10

<210> 475

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 475

Ser Gly Ser Leu Ser Asn Ile Gly Arg Asn Pro Val Asn

1 5 10

<210> 476

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 476

Leu Asp Asn Leu Arg Leu Ser

1 5

<210> 477

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 477

Ala Thr Trp Asp Asp Ser His Pro Gly Trp Thr

1 5 10

<210> 478

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 478

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

1 5 10 15

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

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 479

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 479

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 Gly 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 Pro 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 His Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 480

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 480

Asn Tyr Gly Met His

1

5

<210> 481

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 481

Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 482

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 482

Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 483

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 484

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 484

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 485

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 485

Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Leu Thr

1 5

<210> 486

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 486

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ile Ala Ala Ala Gly Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

100 105 110

Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 487

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 487

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

50

55

60

Arg Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 488

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 488

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1

5

<210> 489

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 489

Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 490

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 490

Gly Ile Ala Ala Ala Gly Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 491

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 491

Gln Thr Ile Tyr Asn Tyr Leu Asn

1 5

<210> 492

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 492

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 493

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 493

Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 494

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 494

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 495

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (57)..(57)

<223> Any amino acid

<400> 495

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 Glu Ser Val Asp Xaa Tyr

20

25

30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35

40

45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Xaa Gln Gly Ser Gly Ile Pro Asp

50

55

60

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

65

70

75

80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Lys

85

90

95

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

100

105

110

<210> 496

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 496

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 497

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 497

Ser Ser Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 498

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 498

Ala Arg Val Gly Gly Tyr Tyr Asp Ser Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 499

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid

<400> 499

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Xaa Tyr Gly Val Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 500

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223>

> Any amino acid

<400> 500

Ala Ala Ser Xaa Gln Gly Ser

1 5

<210> 501

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 501

Gln Gln Thr Lys Glu Val Thr Trp Thr

1 5

<210> 502

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 502

Met Asp Tyr Thr Leu Asp Leu Ser Val Thr Thr Val Thr Asp Tyr Tyr

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

 65 70 75 80
 Asp Leu Leu Phe Val Phe Ser Phe Pro Phe Gln Thr Tyr Tyr Leu Leu
 85 90 95
 Asp Gln Trp Val Phe Gly Thr Val Met Cys Lys Val Val Ser Gly Phe
 100 105 110
 Tyr Tyr Ile Gly Phe Tyr Ser Ser Met Phe Phe Ile Thr Leu Met Ser
 115 120 125
 Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Tyr Ala Leu Lys Val

 130 135 140
 Arg Thr Ile Arg Met Gly Thr Thr Leu Cys Leu Ala Val Trp Leu Thr
 145 150 155 160
 Ala Ile Met Ala Thr Ile Pro Leu Leu Val Phe Tyr Gln Val Ala Ser
 165 170 175
 Glu Asp Gly Val Leu Gln Cys Tyr Ser Phe Tyr Asn Gln Gln Thr Leu
 180 185 190
 Lys Trp Lys Ile Phe Thr Asn Phe Lys Met Asn Ile Leu Gly Leu Leu

 195 200 205
 Ile Pro Phe Thr Ile Phe Met Phe Cys Tyr Ile Lys Ile Leu His Gln
 210 215 220
 Leu Lys Arg Cys Gln Asn His Asn Lys Thr Lys Ala Ile Arg Leu Val
 225 230 235 240
 Leu Ile Val Val Ile Ala Ser Leu Leu Phe Trp Val Pro Phe Asn Val
 245 250 255

Val Leu Phe Leu Thr Ser Leu His Ser Met His Ile Leu Asp Gly Cys

260 265 270
Ser Ile Ser Gln Gln Leu Thr Tyr Ala Thr His Val Thr Glu Ile Ile

275 280 285
Ser Phe Thr His Cys Cys Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Phe Val Gly

290 295 300
Glu Lys Phe Lys Lys His Leu Ser Glu Ile Phe Gln Lys Ser Cys Ser

305 310 315 320
Gln Ile Phe Asn Tyr Leu Gly Arg Gln Met Pro Arg Glu Ser Cys Glu

325 330 335
Lys Ser Ser Ser Cys Gln Gln His Ser Ser Arg Ser Ser Ser Val Asp

340 345 350
Tyr Ile Leu Leu Ile Leu Arg His Arg Arg Gln Gly Lys His Trp Thr

355 360 365
Ser Thr Gln Arg Lys Ala Asp Phe Gln His Pro Ala Gly Ala Val Gly

370 375 380
Pro Glu Pro Thr Asp Arg Gly Leu Gln Trp Arg Ser Ser Pro Ala Ala

385 390 395 400
Asp Ala Gln Glu Glu Asn Leu Tyr Ala Ala Val Lys Asp Thr Gln Pro

405 410 415
Glu Asp Gly Val Glu Met Asp Thr Arg Ala Ala Ala Ser Glu Ala Pro

420 425 430
Gln Asp Val Thr Tyr Ala Gln Leu His Ser Leu Thr Leu Arg Arg Lys

435 440 445
Ala Thr Glu Pro Pro Pro Ser Gln Glu Arg Glu Pro Pro Ala Glu Pro

450 455 460
Ser Ile Tyr Ala Thr Leu Ala Ile His

465 470

<210> 503

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 503

Met Ala Gly Pro Pro Arg Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro His Cys Thr Thr Val Pro Val Gly Ala Ser Val Asn Ile Thr Cys

35 40 45

Ser Thr Ser Gly Gly Leu Arg Gly Ile Tyr Leu Arg Gln Leu Gly Pro

50 55 60

Gln Pro Gln Asp Ile Ile Tyr Tyr Glu Asp Gly Val Val Pro Thr Thr

65 70 75 80

Asp Arg Arg Phe Arg Gly Arg Ile Asp Phe Ser Gly Ser Gln Asp Asn

85 90 95

Leu Thr Ile Thr Met His Arg Leu Gln Leu Ser Asp Thr Gly Thr Tyr

100 105 110

Thr Cys Gln Ala Ile Thr Glu Val Asn Val Tyr Gly Ser Gly Thr Leu

115 120 125

Val Leu Val Thr Glu Glu Gln Ser Gln Gly Trp His Arg Cys Ser Asp

130 135 140

Ala Pro Pro Arg Ala Ser Ala Leu Pro Ala Pro Pro Thr Gly Ser Ala

145 150 155 160

Leu Pro Asp Pro Gln Thr Ala Ser Ala Leu Pro Asp Pro Pro Ala Ala

165 170 175

Ser Ala Leu Pro Ala Ala Leu Ala Val Ile Ser Phe Leu Leu Gly Leu

180 185 190

Gly Leu Gly Val Ala Cys Val Leu Ala Arg Thr Gln Ile Lys Lys Leu

195 200 205

Cys Ser Trp Arg Asp Lys Asn Ser Ala Ala Cys Val Val Tyr Glu Asp

210 215 220

Met Ser His Ser Arg Cys Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Gln Tyr Gln

225 230 235 240

<210> 504

<211> 223

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 504

Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala

1 5 10 15

Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro

20 25 30

Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala

35 40 45

Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly

50 55 60

Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln

65 70 75 80

Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr

85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val

100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile

115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly

130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser

145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe

165 170 175
Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190
Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205
Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 505

<211> 387

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

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

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

Val Ala Thr Leu Pro Phe Trp Thr His Tyr Leu Ile Asn Glu Lys Gly
115 120 125
Leu His Asn Ala Met Cys Lys Phe Thr Thr Ala Phe Phe Phe Ile Gly
130 135 140

Phe Phe Gly Ser Ile Phe Phe Ile Thr Val Ile Ser Ile Asp Arg Tyr
 145 150 155 160
 Leu Ala Ile Val Leu Ala Ala Asn Ser Met Asn Asn Arg Thr Val Gln
 165 170 175

 His Gly Val Thr Ile Ser Leu Gly Val Trp Ala Ala Ala Ile Leu Val
 180 185 190
 Ala Ala Pro Gln Phe Met Phe Thr Lys Gln Lys Glu Asn Glu Cys Leu
 195 200 205
 Gly Asp Tyr Pro Glu Val Leu Gln Glu Ile Trp Pro Val Leu Arg Asn
 210 215 220
 Val Glu Thr Asn Phe Leu Gly Phe Leu Leu Pro Leu Leu Ile Met Ser
 225 230 235 240

 Tyr Cys Tyr Phe Arg Ile Ile Gln Thr Leu Phe Ser Cys Lys Asn His
 245 250 255
 Lys Lys Ala Lys Ala Ile Lys Leu Ile Leu Leu Val Val Ile Val Phe
 260 265 270
 Phe Leu Phe Trp Thr Pro Tyr Asn Val Met Ile Phe Leu Glu Thr Leu
 275 280 285
 Lys Leu Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Cys Asp Met Arg Lys Asp Leu Arg
 290 295 300

 Leu Ala Leu Ser Val Thr Glu Thr Val Ala Phe Ser His Cys Cys Leu
 305 310 315 320
 Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ala Gly Glu Lys Phe Arg Arg Tyr Leu
 325 330 335
 Tyr His Leu Tyr Gly Lys Cys Leu Ala Val Leu Cys Gly Arg Ser Val
 340 345 350
 His Val Asp Phe Ser Ser Ser Glu Ser Gln Arg Ser Arg His Gly Ser
 355 360 365

 Val Leu Ser Ser Asn Phe Thr Tyr His Thr Ser Asp Gly Asp Ala Leu
 370 375 380
 Leu Leu Leu

385

<210> 506

<211> 522

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 506

Met Gly Arg Glu Glu Leu Phe Leu Thr Phe Ser Phe Ser Ser Gly Phe

1 5 10 15

Gln Glu Ser Asn Val Lys Thr Phe Cys Ser Lys Asn Ile Leu Ala Ile

20 25 30

Leu Gly Phe Ser Ser Ile Ile Ala Val Ile Ala Leu Leu Ala Val Gly

35 40 45

Leu Thr Gln Asn Lys Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys Tyr Gly Ile Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val His Gln Val Glu Glu Cys

85 90 95

Arg Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Phe Val Gln Lys Val Asn Glu

100 105 110

Ile Gly Ile Tyr Leu Thr Asp Cys Met Glu Arg Ala Arg Glu Val Ile

115 120 125

Pro Arg Ser Gln His Gln Glu Thr Pro Val Tyr Leu Gly Ala Thr Ala

130 135 140

Gly Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asp Arg Val

145 150 155 160

Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Leu Ser Asn Tyr Pro Phe Asp Phe Gln

165 170 175

Gly Ala Arg Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala Tyr Gly Trp Ile

180 185 190

Thr Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Lys Phe Ser Gln Lys Thr Arg Trp Phe
 195 200 205
 Ser Ile Val Pro Tyr Glu Thr Asn Asn Gln Glu Thr Phe Gly Ala Leu
 210 215 220
 Asp Leu Gly Gly Ala Ser Thr Gln Val Thr Phe Val Pro Gln Asn Gln
 225 230 235 240
 Thr Ile Glu Ser Pro Asp Asn Ala Leu Gln Phe Arg Leu Tyr Gly Lys
 245 250 255
 Asp Tyr Asn Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly Lys Asp Gln
 260 265 270
 Ala Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val Ala Ser Asn Glu
 275 280 285
 Ile Leu Arg Asp Pro Cys Phe His Pro Gly Tyr Lys Lys Val Val Asn
 290 295 300
 Val Ser Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe Glu Met Thr
 305 310 315 320
 Leu Pro Phe Gln Gln Phe Glu Ile Gln Gly Ile Gly Asn Tyr Gln Gln
 325 330 335
 Cys His Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Thr Ser Tyr Cys Pro Tyr
 340 345 350
 Ser Gln Cys Ala Phe Asn Gly Ile Phe Leu Pro Pro Leu Gln Gly Asp
 355 360 365
 Phe Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Lys Phe Leu Asn Leu
 370 375 380
 Thr Ser Glu Lys Val Ser Gln Glu Lys Val Thr Glu Met Met Lys Lys
 385 390 395 400
 Phe Cys Ala Gln Pro Trp Glu Glu Ile Lys Thr Ser Tyr Ala Gly Val
 405 410 415
 Lys Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly Thr Tyr Ile Leu
 420 425 430
 Ser Leu Leu Leu Gln Gly Tyr His Phe Thr Ala Asp Ser Trp Glu His

435 440 445
 Ile His Phe Ile Gly Lys Ile Gln Gly Ser Asp Ala Gly Trp Thr Leu
 450 455 460
 Gly Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala Glu Gln Pro Leu

465 470 475 480
 Ser Thr Pro Leu Ser His Ser Thr Tyr Val Phe Leu Met Val Leu Phe
 485 490 495
 Ser Leu Val Leu Phe Thr Val Ala Ile Ile Gly Leu Leu Ile Phe His
 500 505 510
 Lys Pro Ser Tyr Phe Trp Lys Asp Met Val
 515 520

<210> 507

<211> 301

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 507

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

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

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
245 250 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro
290 295 300

<210> 508

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

Met Leu Arg Leu Tyr Val Leu Val Met Gly Val Ser Ala Phe Thr Leu
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ala His Thr Gly Ala Ala Arg Ser Cys Arg Phe Arg Gly
20 25 30
Arg His Tyr Lys Arg Glu Phe Arg Leu Glu Gly Glu Pro Val Ala Leu
35 40 45
Arg Cys Pro Gln Val Pro Tyr Trp Leu Trp Ala Ser Val Ser Pro Arg
50 55 60
Ile Asn Leu Thr Trp His Lys Asn Asp Ser Ala Arg Thr Val Pro Gly
65 70 75 80
Glu Glu Glu Thr Arg Met Trp Ala Gln Asp Gly Ala Leu Trp Leu Leu
85 90 95
Pro Ala Leu Gln Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Val Cys Thr Thr Arg Asn
100 105 110
Ala Ser Tyr Cys Asp Lys Met Ser Ile Glu Leu Arg Val Phe Glu Asn
115 120 125
Thr Asp Ala Phe Leu Pro Phe Ile Ser Tyr Pro Gln Ile Leu Thr Leu
130 135 140
Ser Thr Ser Gly Val Leu Val Cys Pro Asp Leu Ser Glu Phe Thr Arg
145 150 155 160
Asp Lys Thr Asp Val Lys Ile Gln Trp Tyr Lys Asp Ser Leu Leu Leu
165 170 175
Asp Lys Asp Asn Glu Lys Phe Leu Ser Val Arg Gly Thr Thr His Leu
180 185 190
Leu Val His Asp Val Ala Leu Glu Asp Ala Gly Tyr Tyr Arg Cys Val
195 200 205
Leu Thr Phe Ala His Glu Gly Gln Gln Tyr Asn Ile Thr Arg Ser Ile
210 215 220
Glu Leu Arg Ile Lys Lys Lys Lys Glu Glu Thr Ile Pro Val Ile Ile
225 230 235 240
Ser Pro Leu Lys Thr Ile Ser Ala Ser Leu Gly Ser Arg Leu Thr Ile

245										250										255																			
Pro	Cys	Lys	Val	Phe	Leu	Gly	Thr	Gly	Thr	Pro	Leu	Thr	Thr	Met	Leu																								
260										265										270																			
Trp	Trp	Thr	Ala	Asn	Asp	Thr	His	Ile	Glu	Ser	Ala	Tyr	Pro	Gly	Gly																								
275										280										285																			
Arg	Val	Thr	Glu	Gly	Pro	Arg	Gln	Glu	Tyr	Ser	Glu	Asn	Asn	Glu	Asn																								
290										295										300																			
Tyr	Ile	Glu	Val	Pro	Leu	Ile	Phe	Asp	Pro	Val	Thr	Arg	Glu	Asp	Leu																								
305										310										315										320									
His	Met	Asp	Phe	Lys	Cys	Val	Val	His	Asn	Thr	Leu	Ser	Phe	Gln	Thr																								
325										330										335																			
Leu	Arg	Thr	Thr	Val	Lys	Glu	Ala	Ser	Ser	Thr	Phe	Ser	Trp	Gly	Ile																								
340										345										350																			
Val	Leu	Ala	Pro	Leu	Ser	Leu	Ala	Phe	Leu	Val	Leu	Gly	Gly	Ile	Trp																								
355										360										365																			
Met	His	Arg	Arg	Cys	Lys	His	Arg	Thr	Gly	Lys	Ala	Asp	Gly	Leu	Thr																								
370										375										380																			
Val	Leu	Trp	Pro	His	His	Gln	Asp	Phe	Gln	Ser	Tyr	Pro	Lys																										
385										390										395																			
<210> 509																																							
<211> 273																																							
<212> PRT																																							
<213> Artificial Sequence																																							
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic																																							
polypeptide																																							
<400> 509																																							
Met	Ile	Phe	Leu	Leu	Leu	Met	Leu	Ser	Leu	Glu	Leu	Gln	Leu	His	Gln																								
1										5										10										15									
Ile	Ala	Ala	Leu	Phe	Thr	Val	Thr	Val	Pro	Lys	Glu	Leu	Tyr	Ile	Ile																								
20										25										30																			
Glu	His	Gly	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Glu	Cys	Asn	Phe	Asp	Thr	Gly	Ser																								

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

 Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
 100 105 110
 Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
 115 120 125
 His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
 130 135 140
 Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val
 145 150 155 160

 Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val
 165 170 175
 Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys
 180 185 190
 Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp
 195 200 205
 Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His
 210 215 220

 Ile Phe Ile Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val
 225 230 235 240
 Ile Ala Leu Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp
 245 250 255
 Thr Thr Lys Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala
 260 265 270
 Ile

<210> 510

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 510

Met Arg Trp Cys Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala

1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn

20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser

35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln

50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser

65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln

85 90 95

Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr

100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu

115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly

130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val

145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu

165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser

180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala

195 200 205
 Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
 210 215 220
 Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
 225 230 235 240
 Thr Glu Thr Gly

<210> 511

<211> 277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 511

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

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
 65 70 75 80
 Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
 85 90 95
 Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
 100 105 110
 Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
 115 120 125

Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
 130 135 140

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

Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
 195 200 205
 Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
 210 215 220
 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
 225 230 235 240
 Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
 245 250 255

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 260 265 270
 Thr Leu Ala Lys Ile
 275

<210> 512

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 512

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

50 55 60
 Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg
 65 70 75 80
 Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr

 85 90 95
 Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met
 100 105 110
 Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His
 115 120 125
 Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln
 130 135 140
 Lys Asn Thr Val Cys Glu Pro Ala Ser Pro Gly Val Ser Pro Ala Cys

 145 150 155 160
 Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln
 165 170 175
 Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met
 180 185 190
 Pro Val Arg Gly Gly Thr Arg Leu Ala Gln Glu Ala Ala Ser Lys Leu
 195 200 205
 Thr Arg Ala Pro Asp Ser Pro Ser Ser Val Gly Arg Pro Ser Ser Asp

 210 215 220
 Pro Gly Leu Ser Pro Thr Gln Pro Cys Pro Glu Gly Ser Gly Asp Cys
 225 230 235 240
 Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys
 245 250 255
 Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro
 260 265 270
 Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile

 275 280 285
 Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro
 290 295 300

Ile Cys Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Pro Gln Asp Met Ala Glu Lys
 305 310 315 320
 Asp Thr Thr Phe Glu Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn
 325 330 335
 Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln
 340 345 350
 Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr
 355 360 365
 Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala
 370 375 380
 Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly
 385 390 395 400
 Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile
 405 410 415
 Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys
 420 425 430
 Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg
 435 440 445
 Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met
 450 455 460
 Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu
 465 470 475 480
 Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser
 485 490 495
 Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn
 500 505 510
 Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
 515 520 525
 Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 530 535 540
 Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr

545 550 555 560
Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met
 565 570 575
Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala
 580 585 590
Ser Gly Lys
 595
<210> 513
<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 513

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

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

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
115 120 125
Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
 145 150 155 160
 Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
 165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
 180 185 190
 Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
 195 200 205
 Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
 210 215 220
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 245 250 255

<210> 514

<211> 296

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 514

Met Thr Leu Asn Asn Val Thr Met Arg Gln Gly Thr Val Gly Met Gln
 1 5 10 15
 Pro Gln Gln Gln Arg Trp Ser Ile Pro Ala Asp Gly Arg His Leu Met
 20 25 30

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

85

90

95

Gly Val His Asp Ser Met Asp Ser Asp Cys Glu Val Leu Gly Glu Asp

100

105

110

Thr Tyr Glu Arg Thr Leu Met Val Asp Gly Glu Ser Ala Thr Ile Ile

115

120

125

Leu Leu Asp Met Trp Glu Asn Lys Gly Glu Asn Glu Trp Leu His Asp

130

135

140

His Cys Met Gln Val Gly Asp Ala Tyr Leu Ile Val Tyr Ser Ile Thr

145

150

155

160

Asp Arg Ala Ser Phe Glu Lys Ala Ser Glu Leu Arg Ile Gln Leu Arg

165

170

175

Arg Ala Arg Gln Thr Glu Asp Ile Pro Ile Ile Leu Val Gly Asn Lys

180

185

190

Ser Asp Leu Val Arg Cys Arg Glu Val Ser Val Ser Glu Gly Arg Ala

195

200

205

Cys Ala Val Val Phe Asp Cys Lys Phe Ile Glu Thr Ser Ala Ala Val

210

215

220

Gln His Asn Val Lys Glu Leu Phe Glu Gly Ile Val Arg Gln Val Arg

225

230

235

240

Leu Arg Arg Asp Ser Lys Glu Lys Asn Glu Arg Arg Leu Ala Tyr Gln

245

250

255

Lys Arg Lys Glu Ser Met Pro Arg Lys Ala Arg Arg Phe Trp Gly Lys

260

265

270

Ile Val Ala Lys Asn Asn Lys Asn Met Ala Phe Lys Leu Lys Ser Lys

275

280

285

Ser Cys His Asp Leu Ser Val Leu

290

295

<210> 515

<211> 574

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 515

Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu

20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser

35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu

50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu

65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr

85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala

100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile

115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr

165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val

180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys

195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu

210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val

225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His

290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile

305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr

325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser

340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met

355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val

370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu

385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro

405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys

420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu

435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys

450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys

500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val

515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu

Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln

565 570

<210> 516

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 516

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu

1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro

20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg

35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu

50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His

65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro

85 90 95
 Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
 100 105 110
 Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
 115 120 125
 Lys Pro Trp Thr Asp Cys Cys Trp Arg Cys Arg Arg Arg Pro Lys Thr
 130 135 140
 Pro Glu Ala Ala Ser Ser Pro Arg Lys Ser Gly Ala Ser Asp Arg Gln

145 150 155 160
 Arg Arg Arg Gly Gly Trp Glu Thr Cys Gly Cys Glu Pro Gly Arg Pro
 165 170 175
 Pro Gly Pro Pro Thr Ala Ala Ser Pro Ser Pro Gly Ala Pro Gln Ala
 180 185 190
 Ala Gly Ala Leu Arg Ser Ala Leu Gly Arg Ala Leu Leu Pro Trp Gln
 195 200 205
 Gln Lys Trp Val Gln Glu Gly Gly Ser Asp Gln Arg Pro Gly Pro Cys

210 215 220
 Ser Ser Ala Ala Ala Ala Gly Pro Cys Arg Arg Glu Arg Glu Thr Gln
 225 230 235 240
 Ser Trp Pro Pro Ser Ser Leu Ala Gly Pro Asp Gly Val Gly Ser
 245 250 255

<210> 517

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 517

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 518

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 518

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

1 5 10 15

Gly

<210> 519

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 519

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

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 520

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 520

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

1 5 10 15

Thr

<210> 521

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 521

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 522

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 522

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 523

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 523

Phe Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ser

1 5

<210> 524

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 524

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val

<210> 525

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 525

Ala Arg Asp Val Gly Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 526

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 526

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Asp Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Glu Thr Tyr Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Phe Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 527

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 527

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 528

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 528

Trp Ala Ser Ala Arg Asp Ser

1 5

<210> 529

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 529

Met Gln Ser Phe Asn Leu Arg Thr

1 5