



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0132070
(43) 공개일자 2018년12월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 14/435</i> (2006.01) <i>A61K 48/00</i> (2006.01) <i>C07K 14/705</i> (2006.01) <i>C07K 16/00</i> (2006.01) <i>C12N 5/0783</i> (2010.01) (52) CPC특허분류 <i>C07K 14/435</i> (2013.01) <i>A61K 48/005</i> (2013.01) (21) 출원번호 10-2018-7028429 (22) 출원일자(국제) 2017년03월02일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2018년10월02일 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/020480 (87) 국제공개번호 WO 2017/151940 국제공개일자 2017년09월08일 (30) 우선권주장 62/303,268 2016년03월03일 미국(US)	(71) 출원인 큐 바이오파마, 인크. 미국 매사추세츠 (우편번호 02142) 캠브리지 웨스트 켄달 스트리트 675 (72) 발명자 사이델 로날드 디. 3세 미국 매사추세츠 02142 캠브리지 웨스트 켄달 스트리트 675 (74) 대리인 특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 81 항

(54) 발명의 명칭 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/705 (2013.01)

C07K 14/70539 (2013.01)

C07K 16/00 (2013.01)

C12N 5/0636 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드로서, 도 2a에 도시된 4-1BBL 아미노산 서열에 대해 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되,

상기 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 치환을 가지고; 그리고

상기 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는: i) 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열의 결합 친화도에 비해, 도 3에 도시된 그리고 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내고; 그리고/또는 ii) 상기 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열의 생산 수준에 비해, 포유류 세포에 의해 증가된 생산 수준을 나타내는, 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 도 2a에 제시된 아미노산 넘버링에 기반하여 아미노산 91, 92, 94-115, 117-126, 128-132, 144-153, 155-158, 184-187, 189-191, 193-195, 197, 210-219, 221-224, 226, 228-231, 233 및 234 중 하나의 치환을 포함하는, 변이체 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항에 있어서, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 상기 4-1BB 폴리펩타이드에 대해, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 4-1BBL 아미노산 서열에 대해 나타난 결합 친화도의 50% 미만을 나타내는, 변이체 면역조절 폴리펩타이드.

청구항 4

다량체 폴리펩타이드로서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 에피토프;

ii) 제1 주조직 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 폴리펩타이드

를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드

를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되,

상기 다량체 폴리펩타이드는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하되, 상기 하나 이상의 면역조절 도메인은,

A) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에;

B) 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에;

C) 상기 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는

D) 상기 제1 폴리펩타이드의 C-말단에 그리고 상기 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있고,

상기 면역조절 도메인은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드이며, 그리고

i) 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, 도 3에 도시된 그리고 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내고; 그리고/또는 ii) 상기 다량체 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 생산 수준에 비해 포유류 세포에 의해 증가된 생산 수준을 나타내는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 에피토프;

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 면역조절 도메인

을 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 면역조절 도메인;

iii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드

를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

- ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및
 - iii) 면역조절 도메인
- 을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 8

- 제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,
- a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,
 - i) 에피토프; 및
 - ii) 제1 MHC 폴리펩타이드
 를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및
 - b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,
 - i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
 - ii) 면역조절 도메인
 을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 9

- 제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,
- a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,
 - i) 에피토프; 및
 - ii) 제1 MHC 폴리펩타이드
 를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및
 - b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,
 - i) 면역조절 도메인; 및
 - ii) 제2 MHC 폴리펩타이드
 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 10

- 제4항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는,
- a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,
 - i) 에피토프;
 - ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및
 - iii) 면역조절 도메인
 을 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및
 - b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,
 - i) 제2 MHC 폴리펩타이드
 를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 11

- 제4항에 있어서, 상기 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 폴리펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타

이드, 실크-유사 폴리펩타이드 또는 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 어느 하나에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 16

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 17

제4항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 T-세포 에피토프인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 18

제4항 내지 제10항 및 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드인, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 20

제4항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 비공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 21

제4항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 공유 결합은 이황화 결합을 통하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 이황화 결합은 상기 제1 Cys와 상기 제2 Cys 잔기 사이에 있는, 다량체 폴리펩타이드.

이드.

청구항 24

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 개재된 제1 링커를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 25

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 제시된 아미노산 넘버링에 기반하여 아미노산 91, 92, 94-115, 117-126, 128-132, 144-153, 155-158, 184-187, 189-191, 193-195, 197, 210-219, 221-224, 226, 228-231, 233 및 234 중 하나의 치환을 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 26

제4항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 나란히 있는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제3 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 제3 폴리펩타이드는 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드의 상기 면역조절 폴리펩타이드에 대해 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 제3 폴리펩타이드는 상기 제1 폴리펩타이드에 공유 결합된, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 30

제4항 내지 제10항 및 제12항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

- i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드;
 - ii) 상기 Ig Fc 폴리펩타이드; 및
 - iii) 친화도 태그
- 를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드.

청구항 31

제조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산으로서,

- i) 상기 제조합 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,
 - a) 에피토프;
 - b) 제1 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드;
 - c) 면역조절 폴리펩타이드;
 - d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호(ribosome skipping signal);
 - e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
 - f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드

를 포함하되,

상기 면역조절 폴리펩타이드는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드이거나, 또는

ii) 상기 재조합 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

- a) 에피토프;
- b) 제1 MHC 폴리펩타이드;
- c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호;
- d) 면역조절 폴리펩타이드
- e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
- f) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하되,

상기 면역조절 폴리펩타이드는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄인, 핵산.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 36

제31항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 37

제31항에 있어서, 상기 에피토프는 T-세포 에피토프인, 핵산.

청구항 38

제31항에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 40

제31항에 있어서, 상기 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 제시된 아미노산 넘버링에 기반하여 아미노산 91, 92, 94-115, 117-126, 128-132, 144-153, 155-158, 184-187, 189-191, 193-195, 197, 210-219,

221-224, 226, 228-231, 233 및 234 중 하나의 치환을 포함하는, 핵산.

청구항 41

제31항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포 톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 및 HVEM으로부터 선택되는 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 핵산.

청구항 42

제31항에 있어서, 상기 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호는 하기 a) 내지 h)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 핵산:

- a) LEVLFQGP(서열번호 116);
- b) ENLYTQS(서열번호 117);
- c) 퓨린 절단 부위;
- d) LVPR(서열번호 118);
- e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 119);
- f) GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP(서열번호 120);
- g) GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP(서열번호 121); 및
- h) GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(서열번호 122).

청구항 43

제31항에 있어서, 상기 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 a) 내지 h)를 포함하는, 핵산:

- a) 제1 리더 펩타이드;
- b) 상기 에피토프;
- c) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드;
- d) 상기 면역조절 폴리펩타이드;
- e) 상기 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호;
- f) 제2 리더 펩타이드;
- g) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및
- h) 상기 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 제1 리더 펩타이드 및 상기 제2 리더 펩타이드는 β 2-M 리더 펩타이드인, 핵산.

청구항 45

제31항에 있어서, 상기 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결되는, 핵산.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터인, 핵산.

청구항 47

제31항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 제1 Cys와 상기 제2 Cys 잔기는 상기 제1 MHC 폴리펩타이드와 상기 제2 MHC 폴리

펩타이드 사이에 이황화 결합을 제공하는, 핵산.

청구항 48

제31항 내지 제47항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 벡터는 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 벡터인, 재조합 발현 벡터.

청구항 50

제48항 또는 제49항의 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 숙주 세포는 시험관내인, 숙주 세포.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 세포가 내인성 MHC β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 생산하지 않도록 상기 숙주 세포는 유전자 변형된, 숙주 세포.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 숙주 세포는 T 림프구인, 숙주 세포.

청구항 54

조성물로서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 에피토프;

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 면역조절 도메인

을 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산으로서,

상기 면역조절 도메인은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 제1 핵산; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산

을 포함하는, 조성물.

청구항 55

조성물로서,

a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로,

i) 에피토프; 및

ii) 제1 MHC 폴리펩타이드

를 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; 및

b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기 i) 내지 iii)을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레

오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산:

i) 면역조절 도메인으로서, 상기 면역조절 도메인은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 면역조절 도메인;

ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하는, 조성물.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 상기 제1 및/또는 상기 제2 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재하는, 조성물.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항의 조성물에 의해 유전자 변형된 숙주 세포.

청구항 58

제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법으로서,

a) 숙주 세포가 상기 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서 제48항, 제49항 또는 제57항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및

b) 상기 숙주 세포로부터 그리고/또는 상기 배양 배지로부터 상기 다량체 폴리펩타이드를 분리시키는 단계를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 제2 폴리펩타이드는 친화도 태그를 포함하되, 상기 분리시키는 단계는 상기 세포에 의해 생산된 상기 다량체 폴리펩타이드를 상기 친화도 태그에 대한 결합 상대와 접촉시키는 것을 포함하고, 상기 결합 상대가 고정됨으로써 상기 다량체 폴리펩타이드를 고정시키는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

청구항 60

제58항에 있어서, 상기 고정시킨 다량체 폴리펩타이드를 용리시키는 단계를 포함하는, 다량체 폴리펩타이드의 생산 방법.

청구항 61

에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 상기 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 에피토프-특이적 T 세포의 상기 활성을 선택적으로 조절하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 에피토프-특이적 T 세포를 저해하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 시험관내에서인, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 상기 접촉시키는 단계는 생체내에서인, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 66

개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 상기 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인 유효량의 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 상기 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 상기 활성을 증가시키는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 69

제66항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이고, 상기 다량체 폴리펩타이드는 상기 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 에피토프는 자기-에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 상기 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 저해하는, 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법.

청구항 71

개체에서 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 개체에게, 유효량의,

- a) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드; 또는
- b) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 또는
- c) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA

를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 에피토프는 병원균-관련 에피토프이고, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 투여하는 단계는 개체에서 병원균-관련 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인, 감염을 치료하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 병원균은 바이러스, 박테리아 또는 원생동물인, 감염을 치료하는 방법.

청구항 73

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 피하인, 방법.

청구항 74

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 정맥내인, 방법.

청구항 75

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 근육내인, 방법.

청구항 76

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 전신인, 방법.

청구항 77

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 치료 부위에 대해 원위인, 방법.

청구항 78

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 국소인, 방법.

청구항 79

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 치료 부위에서 이거나 치료 부위 근처인, 방법.

청구항 80

조성물로서,

a) 제4항 내지 제30항 중 어느 한 항의 다량체 폴리펩타이드; 및

b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제

를 포함하는, 조성물.

청구항 81

조성물로서,

a) 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항의 핵산 또는 제48항 또는 제49항의 재조합 발현 벡터; 및

b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제

를 포함하는, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 3월 3일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/303,268호의 유익을 주장하며, 이 기초출원은 그의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 적응 면역 반응은 주조직 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC; 또한 인간에서 인간 백혈구 항원(HLA) 복합체로서 지칭됨)에 의해 항원 제시 세포(antigen presenting cell: APC) 표면 상에 비공유적으로 제시되는 작은 펩타이드 항원과, T 세포 표면 상에 존재하는 T 세포 수용체(TCR)의 맞물림을 수반한다. 이 맞물림은 면역계의 표적화 메커니즘을 나타내고, T 세포 조절(활성화 또는 억제)을 위한 필수 분자 상호작용 및 효과기 기능이다. 에피토프-특이적 세포 표적화 후에, 표적화된 T 세포는 APC 상에서 발견되는 공자극 단백질과 T 세포의 상대 공자극 단백질의 맞물림을 통해 활성화된다. 신호는 둘 다 - T 세포 공자극 단백질과 APC 공자극 단백질의 에피토프/TCR 결합 및 맞물림 - T 세포 특이성 및 활성화 또는 억제를 유도하는 데 필요하다. TCR은 주어진 에피토프에 대해 특이적이지만; 그러나, 공자극 단백질은 에피토프 특이적이지 않으며 대신에 모든 T 세포 상에서 또는 거대 T 세포 서브세트 상에서 일반적으로 발현된다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세

포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0005]

본 개시내용은 도 2a에 도시된 4-1BBL 아미노산 서열에 대해 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개, 또는 10 초과) 아미노산 치환을 가지고; 그리고 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는: i) 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열의 결합 친화도에 비해, 도 3에 도시된 그리고 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합을 나타내고; 그리고/또는 ii) 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열의 생성 수준에 비해, 포유류 세포에 의해 증가된 생산 수준을 나타낸다. 일부 경우에, 폴리펩타이드는 도 2a에 제시된 아미노산 넘버링에 기반하여 아미노산 91, 92, 94-115, 117-126, 128-132, 144-153, 155-158, 184-187, 189-191, 193-195, 197, 210-219, 221-224, 226, 228-231, 233 및 234 중 하나의 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된, 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 4-1BBL 아미노산 서열에 대해 나타난 50% 미만의 결합 친화도를 나타낸다.

[0006]

본 개시내용은 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는 다량체 폴리펩타이드를 제공하되, 다량체 폴리펩타이드는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하고, 하나 이상의 면역조절 도메인은: A) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에; B) 제2 폴리펩타이드의 N 말단에; C) 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는 D) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에 그리고 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있고, 면역조절 도메인은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같이 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드이며; 그리고: i) 다량체 폴리펩타이드는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 도 3에 도시된 그리고 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내고; 그리고/또는 ii) 다량체 폴리펩타이드는 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 도메인을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 생성 수준에 비해, 포유류 세포에 의해 증가된 생산 수준을 나타낸다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 면역조절 도메인; iii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iv) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인을 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 폴리펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드, 또는 실크-엘라스틴-유사 폴

리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 서열번호 6에 제시된 아미노산 서열 중 임의의 하나에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄이다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 임의의 하나에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 에피토프는 T-세포 에피토프이다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시한 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 비공유적으로 결합된다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된다. 일부 경우에, 공유 결합은 이황화 결합을 통한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 이황화 결합은 제1 Cys와 제2 Cys 잔기 사이에 있다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 개재된 제1 링커를 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 제시된 아미노산 넘버링에 기반하여 아미노산 91, 92, 94-115, 117-126, 128-132, 144-153, 155-158, 184-187, 189-191, 193-195, 197, 210-219, 221-224, 226, 228-231, 233 및 234 중 하나의 치환을 포함한다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 나란히 있다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 제3 폴리펩타이드를 포함하되, 제3 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드에 대해 적어도 90%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제3 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드에 공유 결합된다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 친화도 태그를 포함한다.

[0007] 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하되, i) 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드; c) 면역조절 폴리펩타이드; d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호(ribosome skipping signal); e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하고; 상기 면역조절 폴리펩타이드는 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드이거나; 또는 ii) 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 MHC 폴리펩타이드;

[0008] c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호; d) 면역조절 폴리펩타이드; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 아미노산 서열 중 임의의 하나에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 중쇄이다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a 내지 도 5c 중 임의의 하나에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 에피토프는 T-세포 에피토프이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시한 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드는 도 2a에 제시된 아미노산 넘버링에 기반하여 아미노산 91, 92, 94-115, 117-126, 128-132, 144-153, 155-158, 184-187, 189-191, 193-195, 197, 210-219, 221-224, 226, 228-231, 233 및 234 중 하나의 치환을 포함한다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 및 HVEM으로부터 선택되는 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스킵핑 신호는: a) LEVLFQGP (서열번호 116); b) ENLYTQS (서열번호 117); c) 퓨린 절단 부위; d) LVPR (서열번호 118); e)

GS GATNFSLLKQAGDVEENPGP (서열번호 119); f) GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP (서열번호 120); g) GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP (서열번호 121); 및 h) GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP (서열번호 122)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제1 리더 펩타이드; b) 에피토프; c) 제1 MHC 폴리펩타이드; d) 면역조절 폴리펩타이드; e) 단백질 분해로 절단 가능한 링커 또는 리보솜 스키피нг 신호; f) 제2 리더 펩타이드; g) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 h) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 리더 펩타이드 및 제2 리더 펩타이드는 β 2-M 리더 펩타이드이다. 일부 경우에, 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 제1 Cys와 제2 Cys 잔기는 제1 MHC 폴리펩타이드와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화 결합을 제공한다. 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에, 벡터는 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 벡터이다. 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 제공한다. 일부 경우에, 숙주 세포는 시험관내이다. 일부 경우에, 세포가 내인성 MHC β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 생성하지 않도록 숙주 세포는 유전자 변형된다. 일부 경우에, 숙주 세포는 T 림프구이다.

[0009] 본 개시내용은 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산으로서, 상기 면역조절 도메인은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 제1 핵산; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 핵산 조성물에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 제공한다.

[0010] 본 개시내용은 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 면역조절 도메인으로서, 상기 면역조절 도메인은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드인, 상기 면역조절 도메인; ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 경우에, 제1 및/또는 제2 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재한다.

[0011] 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 핵산 조성물에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 제공한다.

[0012] 본 개시내용은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드를 생성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같이 숙주 세포가 다량체 폴리펩타이드를 합성하는 조건 하에 배양 배지 내 시험관내에서 숙주 세포를 배양시키는 단계; 및 b) 다량체 폴리펩타이드를 숙주 세포로부터 그리고/또는 배양 배지로부터 단리시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는 친화도 태그를 포함하되, 상기 단리시키는 단계는 세포에 의해 생성된 다량체 폴리펩타이드를 친화도 태그에 대한 결합 상대와 접촉시키는 것을 포함하고, 결합 상대가 고정됨으로써 다량체 폴리펩타이드를 고정시킨다. 일부 경우에, 상기 방법은 고정된 다량체 폴리펩타이드를 용리시키는 단계를 포함한다.

[0013] 본 개시내용은 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하되, 상기 방법은 T 세포를 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 저해한다. 일부 경우에, 상기 접촉시키는 단계는 시험관내에서이다. 일부 경우에, 상기 접촉시키는 단계는 생체내에서이다.

[0014] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같이, 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인 양으로 개체에게 유효량의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시

킨다. 일부 경우에, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해한다. 일부 경우에, 에피토프는 자기-에피토프이며, 상기 투여하는 단계는 선택적으로 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 저해한다.

[0015] 본 개시내용은 개체에서 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드; 또는 b) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 또는 c) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA를 투여하는 단계를 포함하되, 에피토프는 병원균-관련 에피토프이고, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 상기 투여하는 단계는 개체에서 병원균-관련 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적이다. 일부 경우에, 병원균은 바이러스, 박테리아 또는 원생동물이다. 일부 경우에, 상기 투여는 피하이다. 일부 경우에, 상기 투여는 정맥내이다. 일부 경우에, 상기 투여는 근육내이다. 일부 경우에, 상기 투여는 전신이다. 일부 경우에, 상기 투여는 치료 부위에 대해 원위이다. 일부 경우에, 상기 투여는 국소이다. 일부 경우에, 상기 투여는 치료 부위이거나 또는 치료 부위 근처이다.

[0016] 본 개시내용은 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 다량체 폴리펩타이드; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0017] 본 개시내용은 a) 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 핵산, 또는 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 바와 같은 재조합 발현 벡터; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1A 내지 도 1D는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 다양한 실시형태를 개략적으로 도시하는 도면. 이들 실시형태에서, 이항화 결합은 MHC(예를 들어, HLA)와 별개의 폴리펩타이드에 존재하는 폴리펩타이드 사이에 형성된다.

도 2a 내지 도 2IIII는 4-1BBL의 아미노산 서열(도 2a) 및 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드의 예(도 2b 내지 2IIII)를 제공하는 도면.

도 3은 4-1BB의 아미노산 서열(도 3A 내지 3C)을 제공하는 도면.

도 4a 내지 도 4c는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 5a 내지 도 5c는 인간 백혈구 항원(HLA) 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면. 신호 서열은 밑줄 표시한다.

도 6은 호모 사피엔스(*Homo sapiens*)(NP_004039.1; 서열번호 103), 판트로글로다이츠(*Pan troglodytes*)(NP_001009066.1; 서열번호 104), 마카카 물라타(*Macaca mulatta*)(NP_001040602.1; 서열번호 105), 보스 타우루스(*Bos Taurus*)(NP_776318.1; 서열번호 106) 및 무스 무수스쿨루스(*Mus musculus*)(NP_033865.2; 서열번호 107)로부터의 베타-2 마이크로글로불린($\beta 2M$) 전구체(즉, 리더 서열을 포함)의 다중 아미노산 서열 정렬을 제공하는 도면. 아미노산 1 내지 20은 신호 펩타이드이다.

도 7a 내지 도 7b는 PD-L1 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 8은 CD80 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 9는 ICOS-L 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 10은 OX40L 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 11은 PD-L2 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 12는 CD86(B7-2) 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 13은 Fas 리간드(FAS-L) 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 14A 내지 도 14B는 본 개시내용의 실시형태에 따라 3일(도 14A) 또는 5일(도 14B) 동안 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터페론-감마(IFN- γ) 분비를 도시한 도면.

도 15A 내지 도 15B는 본 개시내용의 실시형태에 따라 3일(도 15A) 또는 5일(도 15B) 동안 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터류킨-2(IL-2) 분비를 도시한 도면.

도 16A 내지 도 16B는 본 개시내용의 실시형태에 따라 3일(도 16A) 또는 5일(도 16B) 동안 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터류킨-6(IL-6) 분비를 도시한 도면.

도 17A 내지 도 17B는 본 개시내용의 실시형태에 따라 3일(도 17A) 또는 5일(도 17B) 동안 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 종양 괴사 인자-알파(TNF α) 분비를 도시한 도면.

도 18A 내지 도 18B는 본 개시내용의 실시형태에 따라 3일(도 18A) 또는 5일(도 18B) 동안 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터류킨-10(IL-10) 분비를 도시한 도면.

도 19A 내지 도 19B는 본 개시내용의 실시형태에 따라 3일(도 19A) 또는 5일(도 19B) 동안 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터류킨-17A(IL-17A) 분비를 도시한 도면.

도 20A 내지 도 20B는 본 개시내용의 실시형태에 따라 3일(도 20A) 또는 5일(도 20B) 동안 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포에 의한 인터류킨-4(IL-4) 분비를 도시한 도면.

도 21은 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포의 증식을 도시한 도면.

도 22는 본 개시내용의 실시형태에 따른 synTac 폴리펩타이드와 접촉되는 표적 세포의 생존도를 도시한 도면.

도 23은 CHO 세포에서 생성된 다양한 synTac 폴리펩타이드의 발현 수준을 도시한 도면.

도 24는 종양 용적에 대한 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드의 생체내 효과를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 중 하나인 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 따라서, 이 용어는 단일-, 이중-, 또는 다중-가닥 DNA 또는 RNA, 게놈 DNA, cDNA, DNA-RNA 혼성체, 또는 퓨린 및 피리미딘 염기 또는 다른 천연, 화학적 또는 생화학적으로 변형된, 비천연 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 포함하는 중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 암호 및 비암호 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭한다.

폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 다른 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드에 대해 "서열 동일성"의 특정 백분율을 갖는데, 이는 정렬될 때, 염기 또는 아미노산의 백분율이 동일하고, 두 서열을 비교할 때 동일한 상대적 위치에 있다는 것을 의미한다. 서열 동일성은 다수의 상이한 방법으로 결정될 수 있다. 서열 동일성을 결정하기 위해, 서열은 월드 와이드 웹 상에서 ncbi.nlm.nih.gov/BLAST, ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/, ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/, mafft.cbrc.jp/alignment/software/를 포함하는 사이트에서 이용 가능한 다양한 편리한 방법 및 컴퓨터 프로그램(예를 들어, BLAST, T-COFFEE, MUSCLE, MAFFT 등)을 이용하여 정렬할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Altschul et al. (1990), J. Mol. Bio. 215:403-10] 참조.

용어 "보존적 아미노산 치환"은 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 단백질에서의 상호 호환성을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산 그룹은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로 이루어지고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 세린 및 트레오닌으로 이루어지며; 아마이드 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 아스파라긴 및 글루타민으로 이루어지고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판으로 이루어지며; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 라이신, 알기닌 및 히스티딘으로 이루어지고; 산성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 글루탐산 및 아스파르트산으로 이루어지며; 그리고 황 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 시스테인 및 메티오닌으로 이루어진다. 예시적인 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-알기닌, 알라닌-발린-글리신 및 아스파라긴-글루타민이다.

본 명세서에서 사용되는 "결합"은 (예를 들어, T 세포 상에서 폴리펩타이드(예를 들어, T-세포 수용체)에 대한 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합에 대해) 그 사이의 비공유적 상호작용을 지칭한다. 결

합 상호작용은 일반적으로 10^{-6} M 미만, 10^{-7} M 미만, 10^{-8} M 미만, 10^{-9} M 미만, 10^{-10} M 미만, 10^{-11} M 미만, 10^{-12} M 미만, 10^{-13} M 미만, 10^{-14} M 미만 또는 10^{-15} M 미만의 해리 상수(K_D)를 특징으로 한다. "친화도"는 결합 강도를 지칭하며, 증가된 결합 친화도는 더 낮은 K_D 와 상호 관련된다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역학적 시냅스" 또는 "면역 시냅스"는 일반적으로 적응 면역 반응의 두 상호작용 면역 세포 사이의 천연 계면(예를 들어, 항원-제시 세포(APC) 또는 표적 세포와 효과기 세포, 예를 들어, 림프구, 효과기 T 세포, 자연 살해 세포 등 사이의 계면을 포함)을 지칭한다. APC와 T 세포 사이의 면역학적 시냅스는 일반적으로, 예를 들어, 문헌[Bromley et al., Annu Rev Immunol. 2001;19:375-96]에 기재하는 T 세포 항원 수용체와 구조적 적합 복합체 분자의 상호작용에 의해 개시되며; 이의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된다.

[0026] "T 세포"는 T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포), T-조절 세포(Treg) 및 NK-T 세포를 포함하는 CD3을 발현시키는 모든 유형의 면역 세포를 포함한다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공자극 폴리펩타이드"는 T 세포 상에서 동족 공자극 폴리펩타이드에 특이적으로 결합함으로써, 예를 들어, 펩타이드가 부하된 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드와의 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 제공되는 1차 신호에 추가로, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포(APC)(예를 들어, 수지상 세포, B 세포 등) 상의 폴리펩타이드를 포함한다. 공자극 리간드는 CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, Fas 리간드(FasL), 유도성 공자극 리간드(ICOS-L), 세포내 부착 분자(ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림프독신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, Toll 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 공자극 리간드는 또한, 특히, T 세포 상에 존재하는 공자극 분자(예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1(LFA-1), CD2, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0028] 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 "조절 도메인"은 공자극 폴리펩타이드를 포함한다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 "이중성"은 각각 천연 핵산 또는 단백질에서 발견되지 않는 뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "재조합체"는 특정 핵산(DNA 또는 RNA)이 천연 시스템에서 발견되는 내인성 핵산과 구별되는 구조적 암호 또는 비암호 서열을 갖는 작제물을 야기하는 클로닝, 제한, 중합효소 연쇄 반응(PCR) 및/또는 절찰 단계의 다양한 조합물의 산물이라는 것을 의미한다. 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 서열은 cDNA 단편으로부터 또는 일련의 합성 올리고뉴클레오타이드로부터 조립되어, 세포에서 또는 무 세포 전사 및 번역 시스템에서 함유된 재조합 전사 단위로부터 발현될 수 있는 합성 핵산을 제공할 수 있다.

[0031] 용어 "재조합 발현 벡터" 또는 "DNA 작제물"은 벡터 및 하나의 삽입물을 포함하는 DNA 분자를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 재조합 발현 벡터는 보통 삽입물(들)을 발현 및/또는 증식시킬 목적을 위해, 또는 다른 재조합 뉴클레오타이드 서열의 구성을 위해 생성된다. 삽입물(들)은 프로모터 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있거나 연결되지 않을 수도 있고, DNA 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있고 연결되지 않을 수도 있다.

[0032] 외인성 DNA가 세포 내부에 도입되었을 때, 세포는 외인성 DNA, 예를 들어, 재조합 발현 벡터에 의해 "유전자 변형"되거나 또는 "형질전환"되거나 또는 "형질감염"되었다. 외인성 DNA의 존재는 영구적 또는 일시적 유전자 변화를 초래한다. 형질전환 DNA는 세포 게놈 내로 통합(공유 결합)될 수도 있거나 또는 되지 않을 수도 있다. 원핵생물, 효모 및 포유류 세포에서, 예를 들어, 형질전환 DNA는 에피솜 요소, 예컨대 플라스미드 상에서 유지될 수 있다. 진핵 세포에 대해, 안정하게 형질전환된 세포는 염색체 복제를 통해 딸세포에 의해 유전되도록 형질전환 DNA가 염색체 내로 통합된 것이다.

[0033] 본 명세서에서 사용되는 "숙주 세포"는 생체내 또는 시험관내 진핵 세포 또는 단세포 독립체로서 배양된 다세포 유기체로부터의 세포(예를 들어, 세포주)를 의미하는데, 이 진핵 세포는 핵산에 대한 수용자(예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터)로서 사용될 수 있거나 또는 사용되었고, 핵산에 의해 유전자 변형된 본래 세포의 자손을 포함한다. 단일 세포의 자손은 천연, 우연적

또는 의도적 돌연변이에 기인하여 형태가 또는 본래의 모체로서 게놈 또는 총 DNA 상보체가 반드시 완전히 동일하지 않을 수도 있다는 것이 이해된다. "재조합 숙주 세포"(또한 "유전자 변형된다 숙주 세포"로서 지칭됨)는 이중성 핵산, 예를 들어, 발현 벡터가 도입된 숙주 세포이다. 예를 들어, 유전자 변형된 진핵 숙주 세포는 적합한 진핵 숙주 세포 내로 이중성 핵산, 예를 들어, 진핵 숙주 세포에 대해 외래인 외인성 핵산, 또는 진핵 숙주 세포에서 정상적으로 발견되지 않은 재조합 핵산의 도입에 의해 유전자 변형된다.

[0034] 용어 "치료", "치료하는" 등은 본 명세서에서 요망되는 약학적 및/또는 생리적 효과를 얻는 것을 의미하기 위해 사용된다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 데 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 질환에 기인하는 유해 효과에 대한 부분적 또는 완전한 치유에 관해 치료적일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 포유류에서 질환 또는 증상의 임의의 치료를 아우르며, (a) 질환 또는 증상을 획득하는 성향이 있을 수 있지만 그것을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 증상이 생기는 것을 방지하는 것; (b) 질환 또는 증상을 저해하는 것, 즉, 그의 발생을 저지하는 것; 또는 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다. 치료제는 질환 또는 손상의 개시 전에, 개시 동안에 또는 개시 후에 투여될 수 있다. 진행 중인 질환의 치료에 특히 관심이 있으며, 치료는 환자의 원치 않는 임상 증상을 안정화시키거나 또는 감소시킨다. 이러한 치료는 영향 받은 조직에서 기능의 완전한 상실 전에 바람직하게 수행된다. 대상 요법은 질환의 증상 단계 동안, 일부 경우에 질환의 증상 단계 후에 바람직하게 투여될 것이다.

[0035] 용어 "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되고, 진단, 치료 또는 요법이 요망되는 임의의 포유류 대상체를 지칭한다. 포유류는, 예를 들어, 인간, 비인간 영장류, 설치류(예를 들어, 래트, 마우스), 토끼목(예를 들어, 토끼), 유제류(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말, 염소 등) 등을 포함한다.

[0036] 본 발명을 추가로 설명하기 전에, 본 발명은 물론 변할 수 있는 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한되는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 하는데, 본 발명의 범주는 첨부하는 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문이다.

[0037] 수치 범위가 제공되는 경우, 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 하한 단위의 1/10까지 각각의 개재 값, 해당 범위의 상한과 하한 사이 및 언급된 범위 내 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 발명 내에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계까지 대상으로 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 한계를 포함하는 것 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0038] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이해 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용하는 것과 관련한 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0039] 본 명세서에서 그리고 첨부하는 청구범위에서 사용되는 단수의 형태는 명확하게 달리 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것으로 언급되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "조절 도메인"에 대한 언급은 복수의 이러한 조절 도메인을 포함하고, "HLA 폴리펩타이드"에 대한 언급은 하나 이상의 HLA 폴리펩타이드 및 당업자에게 공지된 이의 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 초안이 작성될 수 있다는 것을 추가로 주목한다. 이렇게 해서, 이 언급은 청구범위 요소의 인용과 관련하여 "유일하게", 단지"로서 이러한 제외하는 용어의 사용 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행 사건 기반으로 작용하는 것으로 의도된다.

[0040] 명확을 기하기 위하여, 별개의 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것을 인식한다. 대조적으로, 간단함을 위해, 단일 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본 발명이 속하는 실시형태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포괄되며, 각각의 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다. 추가로, 다양한 실시형태 및 이의 요소의 모든 하위 조합은 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며, 각각의 그리고 모든 이러한 하위 조합이 본 명세서에서 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다.

[0041] 본 명세서에 논의되는 간행물은 본 출원의 출원일 전의 그들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어

면 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 이러한 간행물보다 선행한다는 자격이 부여되지 않는다는 용인으로서 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공되는 간행물의 날짜는 독립적으로 확인할 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 상이할 수 있다.

[0042] **발명의 상세한 설명**

[0043] 본 개시내용은 변이체 면역조절 폴리펩타이드, 및 변이체 면역조절 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드, 및 이를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 개시내용은 T 세포의 활성을 조절하는 방법을 제공하며; 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0044] 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 또한 "synTac 폴리펩타이드"로서 지칭된다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 변이체 조절 도메인이 면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는 변이체 조절 도메인을 포함한다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 표적 T-세포의 활성을 조절할 수 있다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 향상된 표적 세포 특이성을 제공한다.

[0045] **변이체 면역조절 폴리펩타이드**

[0046] 본 개시내용은 변이체 4-1BBL 조절 폴리펩타이드를 제공한다. 야생형 인간 4-1BBL 아미노산 서열은 도 2a에 제공된다. 인간 4-1BBL의 종양 괴사 인자(TNF) 상동성 도메인(THD)은 도 2a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 81-254, 아미노산 80-254, 또는 아미노산 80-246을 포함한다. 따라서, 인간 4-1BBL의 THD의 야생형 아미노산 서열은, 예를 들어, 다음과 같은 서열번호 1 내지 3 중 하나일 수 있다:

```
PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 1).

D PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 2).

D PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL
RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA
RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPA (서열번호 3).
```

[0047] 야생형 4-1BBL은 4-1BB(CD137)에 결합한다. 4-1BB의 아미노산 서열은 도 3에 제공된다. 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 야생형 4-1BBL의 결합에 비해 감소된 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0049] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2a에 도시한 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 4-1BB에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해서도 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 동일한 조건 하에 분석될 때, 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해서도 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0050] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-

1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 4-1BB에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 동일한 조건 하에 분석될 때, 4-1BB 폴리펩타이드(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 미만 또는 그 이상의 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0051] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μ M이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M인 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해 결합 친화도를 가진다.

[0052] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)의 동일한 포유류 숙주 세포에서의 생성에 비해 포유류 숙주 세포에서 증가된 생성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 포유류 숙주 세포에서 발현될 때 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 동일한 포유류 숙주 세포에서 생성된 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)의 양보다 25% 초과 내지 약 50% 초과, 약 50% 초과 내지 약 75% 초과, 약 75% 초과 내지 약 2-배 초과, 약 2-배 초과 내지 약 5-배 초과, 약 5-배 초과 내지 약 10-배 초과, 약 10-배 초과 내지 약 20-배 초과, 약 20-배 초과 내지 약 30-배 초과, 약 30-배 초과 내지 약 40-배 초과, 약 40-배 초과 내지 약 50-배 초과, 약 50-배 초과 내지 약 75-배 초과, 약 75-배 초과 내지 약 100-배 초과, 또는 100 보다 큰 수 초과인 양으로 생성된다.

[0053] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 약 50mg/l 내지 약 75mg/l, 약 75mg/l 내지 약 100mg/l, 약 100mg/l 내지 약 150mg/l, 약 150mg/l 내지 약 200mg/l, 약 200mg/l 내지 약 250mg/l, 약 250mg/l 내지 약 500mg/l, 또는 500mg/l 초과인 양으로 포유류 숙주 세포에서 생성된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 약 10mg/l 내지 약 15mg/l, 약 15mg/l 내지 약 20mg/l, 약 20mg/l 내지 약 25mg/l, 약 25mg/l 내지 약 30mg/l, 약 30mg/l 내지 약 35mg/l, 약 35mg/l 내지 약 40mg/l, 약 40mg/l 내지 약 45mg/l, 또는 약 45mg/l 내지 약 50mg/l의 양으로 포유류 숙주 세포에서 생성된다.

[0054] 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 단일 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서

열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0055] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 또는 45 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다.

[0056] 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 200개의 아미노산 내지 254개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 150개의 아미노산 내지 200개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 150개의 아미노산 내지 160개의 아미노산, 160개의 아미노산 내지 170개의 아미노산, 170개의 아미노산 내지 180개의 아미노산, 180개의 아미노산 내지 190개의 아미노산, 또는 190개의 아미노산 내지 200개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 160개의 아미노산 내지 175개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 162개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 167개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 174개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 175개의 아미노산의 길이를 가진다.

[0057] 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2a 내지 도 2IIII에 도시된 아미노산에 대해, 그리고 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열에 관해 이하에 기재된다. 그러나, 이하에 기꺾된 각각의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드에 대해, 서열번호 2 또는 서열번호 3에서 대응하는 아미노산이 치환될 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0058] **K127 치환**

[0059] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 127("X"로 표시됨)은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다. 도 2b에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 127은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 127은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 127은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%,

[illegible]

[0060] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K127에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K47에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K47에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적

어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0061]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2c에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0062]

Q227 치환

[0063]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 227("X"로 표시됨)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 227은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2d에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 227은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 227은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 227은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 227은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열

며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0066] M91 치환

[0067] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91("x"로 표시함)은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 91은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다. 도 2e에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노

산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0068] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M91에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M11에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M11에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0069] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala

이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0070] **F92 치환**

[0071] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92("x"로 표시함)는 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 92는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2f에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도

95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0072] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F92에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F12에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F12에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0073] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 페닐알라닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드

드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0074] **Q94 치환**

[0075] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94("X"로 표시됨)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 94는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2g에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시

된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0076] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q94에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q14에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q14에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0077] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는

Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0078] L95 치환

[0079] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95("X"로 표시됨)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 95는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2h에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의

변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0080] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L95에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L15에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L15에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0081] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의

변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0082] V96 치환

[0083] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96("X"로 표시됨)은 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 96은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2i에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산

96은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0084] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V96에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V16에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V16에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0085] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된

아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0086] **Q98 치환**

[0087] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98("X"로 표시됨)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 98은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2j에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는

아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0088] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q98에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q18에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q18에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q19에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q19에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q19에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q19에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0089] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL

폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0090] **N99 치환**

[0091] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99("X"로 표시됨)은 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 99는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2k에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는

적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0092] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N99에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N19에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N19에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0093] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15

[illegible]

도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0096] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V100에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V20에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V20에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0097] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0098] **L101 치환**

- 43 -

약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0100]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L101에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L21에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L21에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0101]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0102]

L102 치환

[0103]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 102("X"로 표시됨)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 102는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2n에서 아미노산 넘버링

[illegible]

[0104] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L102에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치

환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0105]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0106]

I103 치환

[0107]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 103("X"로 표시됨)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 103은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2o에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 103은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산

에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 I24에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 I24에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 I24에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0109] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아이소류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0110] D104 치환

[0111] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 104("X"로 표시됨)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 104는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 도 2p에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 104는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 104는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 104는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도

[illegible]

[0112] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D104에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D24에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D24에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0113] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0114] **G105 치환**

[0115] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105("X"로 표시됨)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 105는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2q에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도

2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0116] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G105에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G25에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G25에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0117] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr,

Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0118] **P106 치환**

[0119] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106("X"로 표시됨)은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 106은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2r에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Tyr이다. 일부 경우에,

본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 1106은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0120] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P106에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P26에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P26에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0121] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을

포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0122] **L107 치환**

[0123] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107("X"로 표시됨)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 107은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2s에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기

서 아미노산 107은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0124] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L107에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L27에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L27에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의

변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0126] S108 치환

[0127] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108("X"로 표시됨)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2t에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열

동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0128] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S108에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S28에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S28에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0129] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된

아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0130] #109 치환

[0131] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109("X"로 표시됨)은 트립토판이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 109는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2u에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도

도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0132] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W109에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W29에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W29에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0133] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 트립토판이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의

변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0134] **Y110 치환**

[0135] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110("X"로 표시됨)은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 110은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2v에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에

도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0136] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y110에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y30에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y30에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0137] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 타이로신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된

아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0138] **S111 치환**

[0139] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111("X"로 표시됨)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2w에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의

변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0140]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S31에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S31에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S32에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S32에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S32에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S32에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0141]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지

약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0142] **D112 치환**

[0143] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112("X"로 표시됨)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 112는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 도 2x에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여

서 아미노산 112는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 2X는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0144] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D112에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D32에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D32에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0145] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M

M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

P113 치환

[illegible]

300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0148] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P113에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P33에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P33에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0149] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0150] **G114 치환**

[0151] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%,

적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114("X"로 표시됨)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 114는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2z에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0152] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G114에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G34에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G34에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0153] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0154] **L115**

[0155] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 115("X"로 표시됨)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 115는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2aa에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 도시된

[illegible]

[0156] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L115에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L35에서의 아미노산 치

환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L35에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0157]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0158]

G117 치환

[0159]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 117("X"로 표시됨)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 117은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2bb에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 117은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의

[illegible]

[0160] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G117에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G37에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G37에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개

시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0161] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0162] **V118**

[0163] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 118("X"로 표시됨)은 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 118은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2cc에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 118은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 118은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 118은 Leu이다.

[illegible]

[0164] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V118에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V38에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V38에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호

호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0165] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0166] S119 치환

[0167] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 119("X"로 표시됨)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 119는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2dd에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 119는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 119는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 119는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 119는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산

[illegible]

[0168] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S119에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S39에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S39에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체

4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0169]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0170]

L120 치환

[0171]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120("X"로 표시됨)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 120은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ee에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0172] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L120에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L40에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L40에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0173] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr,

Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0174] **T121 치환**

[0175] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121("X"로 표시됨)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 121은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ff에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Phe이다. 일부 경우

에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0176] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T121에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T41에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T41에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0177] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 트레오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는

Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0178] **G122 치환**

[0179] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122("X"로 표시됨)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 122는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2gg에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산

서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0180] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G122에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G42에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G42에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0181] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제

시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0182] G123 치환

[0183] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123("X"로 표시됨)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 123은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2hh에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0184] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G123에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0185] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개

시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0186] L124 치환

[0187] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124("X"로 표시됨)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 124는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ii에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개

시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0188] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L124에서의 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L44에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 1에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L44에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 3에서 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0189] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을

포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0190] S125 치환

[0191] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 125는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2jj에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어

도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2JJ DD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0192] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S125에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S45에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S45에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0193] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL

폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0194] Y126 치환

[0195] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126("x"로 나타냄)은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2kk에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을

갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0196] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y126에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y46에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y46에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0197] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2KK에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 타이로신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서

"x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2V2KK에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0198] **E128 치환**

[0199] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 128은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 도 211에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개

시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128은 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0200] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E128에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E48에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E48에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0201] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루탐산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는

도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0202] D129 치환

[0203] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129("x"로 나타냄)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 129는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 도 2mm에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에

대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 2MM은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0204] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D129에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D49에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D49에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0205] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약

200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0206] **T130**

[0207] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130("x"로 나타냄)은 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 130은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2nn에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아

미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0208] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T130에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T50에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T50에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0209] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 트레오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15

K131 치환

[illegible]

이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0212] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K131에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K51에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K51에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0213] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 200에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

– 99 –

500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0216] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E132에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E52에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E52에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0217] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루탐산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2L2PP L에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0218] **F144 치환**

[0219] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%,

[illegible]

M 내지 약 100 μ M이다.

[0220] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F144에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F64에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F64에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0221] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 페닐알라닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0222] **F145 치환**

[0223] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 145("x"로 나타냄)는 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 145는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2rr에서 아미노산

[illegible]

[0224] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F145에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아

미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F56에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F56에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F56에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F56에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0225]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 페닐알라닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0226]

Q146

[0227]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 146("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 146은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ss에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 146은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴

[illegible]

[0228] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q146에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q66에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타

이드는 Q66에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0229]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0230]

L147 치환

[0231]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 147("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2tt에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 147은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 147은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%

[illegible]

[0232] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L147에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L67에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함

한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0233]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0234]

E148 치환

[0235]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 148("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 148은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 도 2uu에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 148은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 148은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 148은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며,

[illegible]

[0236] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E148에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E68에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E68에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0237]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루탐산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2UU L에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0238]

L149 치환

[0239]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 149는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2vv에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도

[illegible]

[0240] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L69에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L69에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0241] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함

하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0242] **R150 치환**

[0243] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 150은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ww에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%

또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0244] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R150에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R70에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R70에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0245] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 알기닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경

우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0246] R151 치환

[0247] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 150은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2xx에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아

미노산 151은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0248] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R151에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0249] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 알기닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노

산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0250] V152 치환

[0251] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152("x"로 나타냄)는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 152는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2yy에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에

도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0252] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V152에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V72에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V72에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0253] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체

4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM이다.

[0254] V153 치환

[0255] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 153("x"로 나타냄)은 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 153은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2zz에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의

아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0256] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V153에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0257] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서

"x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0258] G155 치환

[0259] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155("x"로 나타냄)는 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 155는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2aaa에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며,

여기서 아미노산 155는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0260] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G155에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G75에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G75에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0261] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL

폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0262] **E156 치환**

[0263] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 156은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 도 2bbb에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타

이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156은 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0264] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E156에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E76에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E76에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0265] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루탐산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는

Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0266] **G157 치환**

[0267] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 157은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ccc에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%

또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0268] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G157에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G77에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G77에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0269] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도

2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0270] **S158 치환**

[0271] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ddd에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산

158은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0272] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S158에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S78에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S78에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0273] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경

우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0274]

D184 치환

[0275]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184("x"로 나타냄)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 184는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 도 2eee에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드

는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0276] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D184에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D104에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D104에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0277] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파르트산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM,

약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

L185 치환

[illegible]

의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 185는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0280] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L185에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L105에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L105에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0281] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0283]

– 132 –

400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0284] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P186에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P106에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P106에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0285] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0286] **P187 치환**

[0287] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도

90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187("x"로 나타냄)은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 187은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ddd에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내

지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0288] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P187에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0289] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0290] **S189 치환**

[0291] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 189("x"로 나타냄)는 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 189는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2iii에서 아미노산

[illegible]

[0292] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S190에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아

미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S109에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S109에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0293]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0294]

S190 치환

[0295]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 190("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 190은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2jjj에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 190은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴

이드는 S110에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0297]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0298]

E191 치환

[0299]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 191은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 도 2kkk에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도

95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191은 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0300] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E191에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E111에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E111에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포

함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0301]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루탐산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0302]

R193 치환

[0303]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 193("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 155는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2111에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 193은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 193은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 193은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포

[illegible]

[0304] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R193에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R113에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R113에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는

적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0305]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 알기닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0306]

N194 치환

[0307]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 194("x"로 나타냄)는 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 194는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2mm에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 194는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 194는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 194는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 194는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 194는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL

[illegible]

[0308] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N194에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N114에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N114에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N115에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N115에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N115에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-

1BBL 폴리펩타이드는 N115에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0309]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 아스파라긴이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0310]

S195 치환

[0311]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 195는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2nnn에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산

산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0312] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S195에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S115에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S115에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0313] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 세린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe,

Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0314] **F197 치환**

[0315] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197("x"로 나타냄)은 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 197은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ooo에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은

Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0316] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F197에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F117에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F117에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0317] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 페닐알라닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기

서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2000에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0318] **Q210 치환**

[0319] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 210은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ppp에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도

시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0320] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q210에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q130에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q130에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0321] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 메티오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도

2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0322] **R211 치환**

[0323] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqqXX에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 211은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2qqq에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의

아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0324] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R211에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R131에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R131에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0325] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 알기닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경

우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0326] *L212 치환*

[0327] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 212는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2rrr에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Cys이다. 일

부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0328] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L212에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L132에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L132에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0329] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산

서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0330] G213 치환

[0331] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 213은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2sss에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된

아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0332] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G213에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G133에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G133에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0333] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개

시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0334] **V214 치환**

[0335] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214("x"로 나타냄)는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 214는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2ttt에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동

일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0336] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V214에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V134에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V134에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0337] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고,

여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0338] **H215 치환**

[0339] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 215는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 도 2uuu에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Gln이다. 일부 경우

에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0340] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H215에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H135에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H135에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0341] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 히스티딘이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL

폴리펩타이드는 도 2uuu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0342] **L216 치환**

[0343] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 216은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2vvv에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포

함하며, 여기서 아미노산 216은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0344] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L216에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L136에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L136에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0345] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약

400nm 내지 약 500nm, 약 500nm 내지 약 600nm, 약 600nm 내지 약 700nm, 약 700nm 내지 약 800nm, 약 800nm 내지 약 900nm, 약 900nm 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

H217 치환

[illegible]

폴리펩타이드는 도 2www에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 217은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0348] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H217에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H137에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H137에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0349] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 히스티딘이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BB2WWW BB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0351]

- 165 -

400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0352] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T218에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T138에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T138에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0353] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 트레오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0354] **E219 치환**

[0355] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도

[illegible]

지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0356] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E219에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E139에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E139에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E140에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E140에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E140에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E140에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0357] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루탐산이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0358] **R221 치환**

[0359] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzXX에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 221("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 221은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2zzz에서 아

[illegible]

[0360] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R221에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아

미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R141에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R141에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0361]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ZZZ도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 알기닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzzz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM이다.

[0362]

R223 치환

[0363]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 223("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 223은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2AAAA에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 223은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체

[illegible]

[0364] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R223에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R143에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타

이드는 R143에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0365] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 알기닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0366] **H224 치환**

[0367] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 224("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 224는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 도 2BBBB에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 224는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 224는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도

[illegible]

[0368] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H224에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H144에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H144에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포

함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0369]

예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 히스티딘이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0370]

¶226 치환

[0371]

일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2CCCC에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 226("x"로 나타냄)은 트립토판이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 226은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2CCCC에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2CCCC에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 226은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2CCCC에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 226은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2CCCC에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 226은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2CCCC에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 226은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도

[illegible]

[0372] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W226에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W146에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W146에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W147에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W147에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W147에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-

[0374]

[0375]

- 176 -

도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0376] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L228에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L148에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L148에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0377] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 류신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe,

Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0378] **T229 치환**

[0379] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229("x"로 나타냄)는 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 229는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2EEEE에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노

산 229는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0380] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T229에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T149에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T149에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0381] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 트레오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기

서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0382] **Q230 치환**

[0383] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 230은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2FFFF에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도

2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Thy이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230은 Gly이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0384] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q230에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q150에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q150에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0385] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글루타민이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타

이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0386] G231 치환

[0387] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 231은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2GGGG에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적

어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0388] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G231에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G151에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G151에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0389] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 글리신이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는

Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0390] T233 치환

[0391] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233("x"로 나타냄)은 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 233은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2HHHH에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산

산 233은 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233은 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0392] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T233에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T153에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T153에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0393] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 트레오닌이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Val이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드

는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0394] V234 치환

[0395] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234("x"로 나타냄)는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 234는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 도 2IIII에서 아미노산 넘버링은 도 2a의 넘버링을 유지한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Met이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII

에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0396] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V234에서 아미노산 치환과 함께 도 2a에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V154에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V154에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0397] 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 "x"는 발린이 아닌 임의의 아미노산이고; 예를 들어, "x"는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gly이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Leu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ile이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Pro이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Phe이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Tyr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Trp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Ser이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Thr이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Cys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Met이다. 일부

경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asn이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Gln이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Lys이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Arg이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 His이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 "x"는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 CD137에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 내지 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0398] **융합 폴리펩타이드**

[0399] 본 개시내용은 4-1BBL 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 본 개시내용의 융합 폴리펩타이드는 a) 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는; 및 b) 이중성 융합 상대를 포함한다. 일부 경우에, 이중성 융합 상대는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드의 N-말단에 융합된다. 일부 경우에, 이중성 융합 상대는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 4-1BBL 융합 폴리펩타이드는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드의 N-말단에 융합된 제1 이중성 융합 상대, 및 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드의 C-말단에 융합된 제2 이중성 융합 상대를 포함한다.

[0400] 본 개시내용의 4-1BBL 융합 폴리펩타이드의 총 길이는 215개의 아미노산 내지 2000개의 아미노산의 범위일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 4-1BBL 융합 폴리펩타이드는 215개의 아미노산 내지 225개의 아미노산, 225개의 아미노산 내지 250개의 아미노산, 250개의 아미노산 내지 275개의 아미노산, 275개의 아미노산 내지 300개의 아미노산, 300개의 아미노산 내지 350개의 아미노산, 350개의 아미노산, 350개의 아미노산 내지 400개의 아미노산, 400개의 아미노산, 400개의 아미노산 내지 450개의 아미노산, 450개의 아미노산 내지 500개의 아미노산, 500개의 아미노산 내지 600개의 아미노산, 600개의 아미노산 내지 700개의 아미노산, 700개의 아미노산 내지 800개의 아미노산, 800개의 아미노산 내지 900개의 아미노산, 900개의 아미노산 내지 1000개의 아미노산, 1000개의 아미노산 내지 1250개의 아미노산, 1250개의 아미노산 내지 1500개의 아미노산, 1500개의 아미노산 내지 1750개의 아미노산, 또는 1750개의 아미노산 내지 2000개의 아미노산의 범위일 수 있다.

[0401] 적합한 융합 상대는 막관통 폴리펩타이드; 항체 Fc 폴리펩타이드; 항체의 항원-결합 영역; 사이토카인; 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드; 4-BBL이 아닌 면역조절 폴리펩타이드); 세포내 신호전달 폴리펩타이드; 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0402] **T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드**

[0403] 본 개시내용은 다량체(예를 들어, 이형이량체, 이형삼량체) 폴리펩타이드를 제공한다. 다량체 폴리펩타이드는 T 세포 조절 폴리펩타이드, 또한 본 명세서에서 "세포 조절 다량체 폴리펩타이드" 또는 "synTac"("T 세포 활성화를 위한 면역학적 시냅스(immunological synapse for T cell activation)")로서 지칭된다. 도 1A 내지 1D는 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 예의 개략적 도시를 제공한다. 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 또한 "synTac 폴리펩타이드" 또는 "다량체 폴리펩타이드"로서 지칭된다

[0404] 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 야생형 4-1BBL의 결합 친화도에 비해 4-1BB(CD137)에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 또한 야생형 4-1BBL을 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하거나 또는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 4-1BB에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다.

[0405] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB에 대해 도 2a에 도시한 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 4-1BB(예를 들어 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리

펩타이드)에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 이상의 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0406] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB에 대해 서열번호 1에 도시한 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 4-1BB(예를 들어 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 CD28에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 이상의 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0407] 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 약 100 μ M이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 500nM이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 약 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 450nM, 또는 약 450nM 내지 약 500nM이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 500nM 내지 1 μ M이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 또는 약 900nM 내지 약 1 μ M이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 1 μ M 내지 10 μ M이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 1 μ M 내지 2 μ M, 약 2 μ M 내지 약 3 μ M, 약 3 μ M 내지 약 4 μ M, 약 4 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 6 μ M, 약 6 μ M 내지 약 7 μ M, 약 7 μ M 내지 약 8 μ M, 약 8 μ M 내지 약 9 μ M, 또는 약 9 μ M 내지 약 10 μ M이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 10 μ M 내지 100 μ M이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 10 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 30 μ M, 약 30 μ M 내지 약 40 μ M, 약 40 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 60 μ M, 약 60 μ M 내지 약 70 μ M, 약 70 μ M 내지 약 80 μ M, 약 80 μ M 내지 약 90 μ M, 또는 약 90 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0408] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드(본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함)는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 동일한 포유류 숙주 세포의 생산에 비해, 포유류 숙주 세포에서 증가된 생산을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는, 포유류 숙주 세포에서 발현될 때, 동일한 포유류 숙주 세포에서 생산된 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시되거나 또는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하는 대조군 synTac 폴리펩타이드의 양보다 25% 더 높은 내지 약 50% 더 높은, 약 50% 더 높은 내지 약 75% 더 높은, 약 75%

더 높은 내지 약 2배 더 높은, 약 2배 더 높은 내지 약 5배 더 높은, 약 5배 더 높은 내지 약 10배 더 높은, 약 10배 더 높은 내지 약 20배 더 높은, 약 20배 더 높은 내지 약 30배 더 높은, 약 30배 더 높은 내지 약 40배 더 높은, 약 40배 더 높은 내지 약 50배 더 높은, 약 50배 더 높은 내지 약 75배 더 높은, 약 75배 더 높은 내지 약 100배 더 높은, 또는 100배 초과로 더 높은 양으로 생산된다.

[0409] 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 (본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함)는 약 50mg/ℓ 내지 약 75mg/ℓ, 약 75mg/ℓ 내지 약 100mg/ℓ, 약 100mg/ℓ 내지 약 150mg/ℓ, 약 150mg/ℓ 내지 약 200mg/ℓ, 약 200mg/ℓ 내지 약 250mg/ℓ, 약 250mg/ℓ 내지 약 500mg/ℓ, 또는 500mg/ℓ 초과와 양으로 포유류 숙주 세포에서 생산된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드는 (본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함) 약 10mg/ℓ 내지 약 15mg/ℓ, 약 15mg/ℓ 내지 약 20mg/ℓ, 약 20mg/ℓ 내지 약 25mg/ℓ, 약 25mg/ℓ 내지 약 30mg/ℓ, 약 35mg/ℓ 내지 약 40mg/ℓ, 약 40mg/ℓ 내지 약 45mg/ℓ, 또는 약 45mg/ℓ 내지 약 50mg/ℓ의 양으로 포유류 숙주 세포에서 생산된다.

[0410] 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 단일 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0411] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1 내지 3 중 하나에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 또는 45 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다.

[0412] 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 200개 내지 254개의 아미노산의

길이를 가질 수 있다. 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 150개 내지 200개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 150개의 아미노산 내지 160개의 아미노산, 160개의 아미노산 내지 170개의 아미노산, 170개의 아미노산 내지 180개의 아미노산, 180개의 아미노산 내지 190개의 아미노산, 또는 190개의 아미노산 내지 200개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 160개의 아미노산 내지 175개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 synTac 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 162개의 아미노산의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 174개의 아미노산의 길이를 가진다.

[0413] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩타이드 아미노 말단(N-말단)으로부터 카복실 말단(C-말단)의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 구조적 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하며; 그리고 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 예에서, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드이며; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2-마이크로글로불린(B2M 또는 β 2M) 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 쇠)이거나; 또는 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I H 쇠이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2M 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α -쇄 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β -쇄 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 제1 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β -쇄 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α -쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 다량체 폴리펩타이드는 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드이며, 여기서 면역조절 폴리펩타이드의 적어도 하나는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 면역조절 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 일부 경우에, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 폴리펩타이드 쇠에 존재하며, 나란히 있을 수 있다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 일부 경우에, 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 별개의 폴리펩타이드에 존재한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 이형이량체이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 삼량체 폴리펩타이드이다.

[0414] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드); 및 ii) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 면역조절 도메인(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 비-Ig 스캐폴드를 포함하는 경우, 비-Ig 스캐폴드는 XTEN 펩타이드, 트랜스페린 폴리펩타이드, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드, 또는 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드이다.

[0415] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 1가이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 다가이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다가 다량체 폴리펩타이드는 제1 또는 제2 폴리펩타이드 중 하나 상에서 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 Fc

폴리펩타이드에 따라서, 다량체 폴리펩타이드는 동종이량체일 수 있으며, 여기서 다량체 폴리펩타이드의 2개 분자는 동종이량체에 존재하고, 다량체 폴리펩타이드의 2개 분자는, 예를 들어, 2개 분자에 존재하는 Fc 폴리펩타이드를 통해 서로 이황화 결합될 수 있다. 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 다량체 폴리펩타이드의 3, 4 또는 5개의 분자를 포함할 수 있으며, 다량체 폴리펩타이드의 분자는, 예를 들어, 분자에 존재하는 Fc 폴리펩타이드를 통해 서로 이황화결합될 수 있다.

[0416] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 아미노산 서열이 서로 상이하다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에, 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 아미노산 서열이 서로 상이하다.

[0417] 링커

[0418] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 예를 들어, 에피토프와 MHC 폴리펩타이드 사이에; MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이에; MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이에; 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드와 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드 사이에; 또는 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드와 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드 사이에 개재된 링커 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0419] 적합한 링커(또한 "스페이서"로서 지칭됨)는 용이하게 선택될 수 있고, 임의의 다수의 적합한 길이, 예컨대 1개의 아미노산 내지 25개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 20개의 아미노산, 2개의 아미노산 내지 15개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 12개의 아미노산(4개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 5개의 아미노산 내지 9개의 아미노산, 6개의 아미노산 내지 8개의 아미노산, 또는 7개의 아미노산 내지 8개의 아미노산을 포함)을 가질 수 있다. 적합한 링커는 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 아미노산일 수 있다.

[0420] 예시적인 링커는 글리신 중합체(G_n), 글리신-세린 중합체(예를 들어, $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 123) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 124)을 포함하며, n 은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 당업계에 공지된 다른 유연한 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체가 사용될 수 있으며; Gly과 Ser은 둘 다 상대적으로 불포화이고, 따라서 성분 사이의 중성 테터(tether)로서 작용할 수 있다. 글리신 중합체가 사용될 수 있으며; 글리신은 심지어 알라닌보다 상당히 더 많은 파이-프사이 공간에 접근하고, 더 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한되어 있다(문헌[Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)] 참조). 예시적인 링커는 GGSG (서열번호 125), GSGG (서열번호 126), GSGSG (서열번호 127), GSGGG (서열번호 128), GGGSG (서열번호 129), GSSSG (서열번호 130) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 링커는, 예를 들어, $Gly(Ser_4)_n$ (서열번호 131)일 수 있으며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 $(GSSSS)_n$ (서열번호 131)을 포함하며, n 은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 $(GSSSS)_n$ (서열번호 131)을 포함하며, n 은 5이다. 예시적인 링커는, 예를 들어, $(Gly)_nSer$ 일 수 있으며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 $(GGGGS)_n$ (서열번호 132)을 포함하며, n 은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 $(GGGGS)_n$ (서열번호

132)을 포함하며, n은 5이다.

[0421] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드에 존재하는 링커 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스템인 잔기와 이황화 결합을 형성할 수 있는 시스템인 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 예를 들어, 적합한 링커는 아미노산 서열 GCGASGGGSGGGGS (서열번호 133)를 포함한다.

[0422] 에피토프

[0423] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산 일 수 있으며, 예를 들어, 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa) 내지 10 aa, 10 aa 내지 15 aa, 15 aa 내지 20 aa, 또는 20 aa 내지 25 aa일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 20 aa, 21 aa, 22 aa, 23 aa, 24 aa 또는 25 aa일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 길이가 5개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 예를 들어, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa 또는 10 aa이다.

[0424] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 에피토프는 T-세포에 의해 특이적으로 결합되고, 즉, 에피토프는 에피토프-특이적 T 세포에 의해 특이적으로 결합된다. 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하지만, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 실질적으로 결합하지 않는다. 예를 들어, 10^{-6} M 미만, 10^{-5} M 미만, 또는 10^{-4} M 미만인 친화도라고 하더라도, 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하고, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 결합한다. 에피토프-특이적 T 세포는 적어도 10^{-7} M, 적어도 10^{-8} M, 적어도 10^{-9} M 또는 적어도 10^{-10} M의 친화도로 특이적인 에피토프에 결합할 수 있다.

[0425] 적합한 에피토프는 암-관련 항원에 존재하는 에피토프를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 암-관련 항원은 α -엽산 수용체; 탄산무수화 효소 IX(CAIX); CD19; CD20; CD22; CD30; CD33; CD44v7/8; 암배 항원(CEA); 상피 당단백-2 (EGP-2); 상피 당단백-40 (EGP-40); 엽산 결합 단백질(FBP); 태아 아세틸콜린 수용체; 강글리오사이드 항원 GD2; Her2/neu; IL-13R- α 2; 카파 경쇄; LeY; L1 세포 부착 분자; 흑색종-관련 항원(MAGE); MAGE-A1; 메소 텔린; MUC1; NKG2D 리간드; 종양 태아 항원(h5T4); 전립선 줄기 세포 항원(PSCA); 전립선-특이적 막 항원 (PSMA); 종양-관련 당단백질-72(TAG-72); 및 혈관 내피세포 성장인자 수용체-2(VEGF-R2)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Vigneron et al. (2013) *Cancer Immunity* 13:15; 및 Vigneron (2015) *BiolMed Res. Int'l Article ID 948501*] 참조.

[0426] MHC 폴리펩타이드

[0427] 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "구조적 적합 복합체 (MHC) 폴리펩타이드"는 인간 MHC(또한 인간 백혈구 항원(HLA)으로 지칭됨) 폴리펩타이드, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트 등) MHC 폴리펩타이드, 및 다른 포유류 종(예를 들어, 토끼목, 비인간 영장류, 개과, 고양이과, 유제류(예를 들어, 말, 소, 양, 염소 등) 등의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 다양한 종의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 것을 의미한다. 용어 "MHC 폴리펩타이드"는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β -2 마이크로글로불린 및 MHC 클래스 I 중쇄) 및 MHC 클래스 II 폴리펩타이드(예를 들어, MHC 클래스 II α 폴리펩타이드 및 MHC 클래스 II β 폴리펩타이드)를 포함하는 것을 의미한다.

[0428] 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β 2-마이크로글로불린(β 2M) 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 채)이다. 다른 경우에, 제1 및 제2 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α -쇄 폴리펩타이드이며, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β -쇄 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 제1 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II β -쇄 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II α -쇄 폴리펩타이드이다.

[0429] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 인간 MHC 폴리펩타이드이며, 여기서 인간 MHC 폴리펩타이드는 또한 "인간 백혈구 항원" ("HLA") 폴리펩타이드로서 지칭된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, β 2-마이크로글로불린

폴리펩타이드, 또는 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드, HLA-B 중쇄 폴리펩타이드, HLA-C 중쇄 폴리펩타이드, HLA-E 중쇄 폴리펩타이드, HLA-F 중쇄 폴리펩타이드, 및 HLA-G 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 II HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, 클래스 II HLA α 쇠 또는 클래스 II HLA β 쇠이다. MHC 클래스 II 폴리펩타이드는 MCH 클래스 II DP α 및 β 폴리펩타이드, DM α 및 β 폴리펩타이드, DOA α 및 β 폴리펩타이드, DOB α 및 β 폴리펩타이드, DQ α 및 β 폴리펩타이드, 및 DR α 및 β 폴리펩타이드를 포함한다.

[0430] 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5a에 도시된 인간 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 365에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0431] 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A 중쇄 아미노산 서열의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 365에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSMSRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKKVKAHSQTHRVLDGLTRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSWRFRLRGYHQ
YAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTHKHWAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRY
LENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFPYAEITLTWQRDGEDQTQDTE
LVETRPAGDGTGFKWAAVVVPSGQEQRVTCHVQHEGLPKPLTLRWEP

(서열번호 134) .

[0432] 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5b에 도시된 인간 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 362에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0433] 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 5c에 도시된 인간 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 아미노산 25 내지 362에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0434] 다른 예로서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GPMSRYFVTAVSRPGLGEPRFIAVGYYDDTQFVRFDSDADNPRFEPRAPWMEQ
EGPEYWEEQTQRAKSDEQWFRVSLRTAQRYYNQSKGGSHTFQRMFGCDVGSWRLRLR
GYQQFAYDGRDYIALNEDLKTWTAADTAALITRRKWEQAGDAEYYRAYLEGECVEWL
RRYLELGNETLLRTDSPKAHVITYHPRSQVDVTLRCWALGFYPADITLTWQLNGEDLTQ
DMELVETRPAGDGTGFKWAAVVVPLGKEQNYTCHVHHKGLPEPLTLRW

(서열번호 135) .

[0435] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 β 2-마이크로글로불린(β 2M) 폴리펩타이드는 인간 β 2M 폴리펩타이드, 비인간 영장류 β 2M 폴리펩타이드, 무린 β 2M 폴리펩타이드 동일 수 있다. 일부 예에서, β 2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β 2M 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 예에서, β 2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β 2M 아미노산 서열의 아미노산 21 내지 119에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0436] 일부 경우에, MHC 폴리펩타이드는 기준 MHC 폴리펩타이드에 비해 단일 아미노산 치환을 포함하며(여기서, 기준

MHC 폴리펩타이드는 야생형 MHC 폴리펩타이드일 수 있음), 단일 아미노산 치환은 아미노산을 시스테인(Cys) 잔기로 치환한다. 이러한 시스테인 잔기는, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드에 존재할 때, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화 결합을 형성할 수 있다.

[0439] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 내 제1 MHC 폴리펩타이드 및/또는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드 내 제2 MHC 폴리펩타이드는 아미노산을 시스테인으로 치환하는 아미노산 치환을 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드에서 시스테인과의 이황화 결합을 형성하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화 결합을 형성하거나, 또는 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화 결합을 형성한다.

[0440] 예를 들어, 일부 경우에, HLA β 2-마이크로글로불린 및 HLA 클래스 I 중쇄에서 다음의 잔기 쌍 중 하나는 시스테인으로 치환된다(여기서 잔기 수는 성숙 폴리펩타이드의 수임): 1) β 2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 2) β 2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 237; 3) β 2M 잔기 8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 4) β 2M 잔기 10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 235; 5) β 2M 잔기 24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 6) β 2M 잔기 28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 232; 7) β 2M 잔기 98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 192; 8) β 2M 잔기 99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 9) β 2M 잔기 3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 120; 10) β 2M 잔기 31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 11) β 2M 잔기 53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 35; 12) β 2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 13) β 2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 122; 14) β 2M 잔기 63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 27; 15) β 2M 잔기 Arg3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gly120; 16) β 2M 잔기 His31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 17) β 2M 잔기 Asp53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg35; 18) β 2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 19) β 2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Asp122; 20) β 2M 잔기 Tyr63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Tyr27; 21) β 2M 잔기 Lys6, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 22) β 2M 잔기 Gln8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234; 23) β 2M 잔기 Tyr10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Pro235; 24) β 2M 잔기 Ser11, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln242; 25) β 2M 잔기 Asn24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Ala236; 26) β 2M 잔기 Ser28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 27) β 2M 잔기 Asp98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 His192; 및 28) β 2M 잔기 Met99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234. MHC/HLA 클래스 I 중쇄의 아미노산 넘버링은 신호 펩타이드가 없는 성숙 MHC/HLA 클래스 I 중쇄에 관한 것이다. 예를 들어, 신호 펩타이드를 포함하는 도 5a에 도시된 아미노산 서열에서, Gly120은 Gly144이고; Gln96은 Gln120 등이다. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함하고, HLA 클래스 I 중쇄는 A236C 치환을 포함하며; 이러한 경우에, 이황화 결합은 β 2M 폴리펩타이드의 Cys-12와 HLA 클래스 I 중쇄의 Cys-236을 형성한다. 예를 들어, 일부 경우에, 성숙 HLA-A 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5a에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-B 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5b에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-C 아미노산 서열의 잔기 236(즉, 도 5c에 도시된 아미노산 서열의 잔기 260)은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 도 6에 도시된 아미노산 서열의 잔기 32(성숙 β 2M의 Arg-12에 대응)는 Cys으로 치환된다.

[0441] 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: IQRTPKIQVY ~~S~~RHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSPQ KIVKWDRDM. 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: IQRTPKIQVY ~~S~~CHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSPQ KIVKWDRDM.

[0442] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYYDDITQFVRFDSDAASQRMPEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVLDGLTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSWDRFLRGYHQYAYDCKDYIALKE
DLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHH
AVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVTETP~~A~~GDGTFQKWA~~A~~VVPSGQEQR
YTCHVQHEGLPKPLTLRWEF (서열번호 136).

[0443]

[0444] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPFRFIAVGIVDDTQFVRFDSDAASQRMPEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHSQTHRVDLGLTRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKDY
IALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQRTDAPKT
HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVTETRPCGDGTFQKWA AVVPS
GQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE P (서열번호 137) .

[0445] 일부 경우에, β 2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSP KIVKWDRDM
(서열번호 138)

[0447] ; 및 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPFRFIAVGIVDDTQFVRFDSDAASQRMPEPRAPWIEQEGPEY
WDGETRKVKAHSQTHRVDLGLTRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGS DWRFLRGYHQYAYDGKDY
IALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRLRYLENGKETLQRTDAPKT
HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVTETRPCGDGTFQKWA AVVPS
GQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE P (서열번호 139)

[0448] , 여기서 밑줄 표시되고
볼드체인 Cys 잔기는 다량체 폴리펩타이드에서 서로 이황화 결합을 형성한다.

[0449] **면역조절 폴리펩타이드**

[0450] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같은 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 따라서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함한다.

[0451] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 4-1BB에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대해 도 2a에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 이상의 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0452] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해 4-1BB에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 3A 내지 도 3C에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 더 적은 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대해 서열번호 1에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 이상의 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0453] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μ M이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는

변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 도 3에 도시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μ M, 약 1 μ M 내지 약 5 μ M, 약 5 μ M 내지 약 10 μ M, 약 10 μ M 내지 약 15 μ M, 약 15 μ M 내지 약 20 μ M, 약 20 μ M 내지 약 25 μ M, 약 25 μ M 내지 약 50 μ M, 약 50 μ M 내지 약 75 μ M, 또는 약 75 μ M 내지 약 100 μ M이다.

[0454] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL은 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 동일한 포유류 숙주 세포의 생산에 비해, 포유류 숙주 세포에서 증가된 생산을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는, 포유류 숙주 세포에서 발현될 때, 동일한 포유류 숙주 세포에서 생산된 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시되거나 또는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하는 대조군 다량체 폴리펩타이드의 양보다 25% 더 높은 내지 약 50% 초과, 약 50% 더 높은 내지 약 75% 초과, 약 75% 더 높은 내지 약 2배 더 높은, 약 2배 더 높은 내지 약 5배 더 높은, 약 5배 더 높은 내지 약 10배 더 높은, 약 10배 더 높은 내지 약 20배 더 높은, 약 20배 더 높은 내지 약 30배 더 높은, 약 30배 더 높은 내지 약 40배 더 높은, 약 40배 더 높은 내지 약 50배 더 높은, 약 50배 더 높은 내지 약 75배 더 높은, 약 75배 더 높은 내지 약 100배 더 높은, 또는 100배 초과인 양으로 생산된다.

[0455] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 약 50mg/ℓ 내지 약 75mg/ℓ, 약 75mg/ℓ 내지 약 100mg/ℓ, 약 100mg/ℓ 내지 약 150mg/ℓ, 약 150mg/ℓ 내지 약 200mg/ℓ, 약 200mg/ℓ 내지 약 250mg/ℓ, 약 250mg/ℓ 내지 약 500mg/ℓ, 또는 500mg/ℓ 초과인 양으로 포유류 숙주 세포에서 생산된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 약 10mg/ℓ 내지 약 15mg/ℓ, 약 15mg/ℓ 내지 약 20mg/ℓ, 약 20mg/ℓ 내지 약 25mg/ℓ, 약 25mg/ℓ 내지 약 30mg/ℓ, 약 35mg/ℓ 내지 약 40mg/ℓ, 약 40mg/ℓ 내지 약 45mg/ℓ, 또는 약 45mg/ℓ 내지 약 50mg/ℓ의 양으로 포유류 숙주 세포에서 생산된다.

[0456] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 단일 아미노산 치환을 가질 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열

번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0457] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 도 2a에 도시된 또는 서열번호 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드)에 비해 11 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 또는 45 내지 50개의 아미노산 치환을 가진다.

[0458] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 포함될 수 있는 적합한 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 상기 기재한 것을 포함한다.

[0459] **K127 치환을 갖는 4-1BBL**

[0460] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다.

[0461] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K48에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0462] **K127 + M91 치환**

[0463] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) M91에서의 아미노산 치환, 아미노산 91은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 91은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 11은 메티오닌이 아니고, 예를 들어 아미노산 11은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 11은 Ala이다.

[0464] **K127 + F92 치환**

[0465] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미

노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) F92에서의 아미노산 치환, 아미노산 92는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 92는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 12는 페닐알라닌이 아니고, 예를 들어 아미노산 12는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 12는 Ala이다.

[0466] K127 + Q94 치환

[0467] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) Q94에서의 아미노산 치환, 아미노산 94는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 94는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 14는 글루타민이 아니고, 예를 들어 아미노산 14는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 14는 Ala이다.

[0468] K127 + L95 치환

[0469] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) L95에서의 아미노산 치환, 아미노산 95는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 95는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 15는 류신이 아니고, 예를 들어 아미노산 15는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 15는 Ala이다.

[0470] K127 + V96 치환

[0471] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) V96에서의 아미노산 치환, 아미노산 96은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 96은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산

서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 16은 발린이 아니고, 예를 들어 아미노산 16은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 16은 Ala이다.

[0472] K127 + Q98 치환

[0473] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) Q98에서의 아미노산 치환, 아미노산 98은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 98은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 18은 글루타민이 아니고, 예를 들어 아미노산 18은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 18은 Ala이다.

[0474] K127 + N99 치환

[0475] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) N99에서의 아미노산 치환, 아미노산 99는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 99는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 19는 아스파라긴이 아니고, 예를 들어 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 19는 Ala이다.

[0476] K127 + V100 치환

[0477] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) V100에서의 아미노산 치환, 아미노산 100은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 100은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 20은 발린이 아니고, 예를 들어 아미노산 20은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 20은 Ala이다.

[0478] K127 + L101 치환

[0479] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) L101에서의 아미노산 치환, 아미노산 101은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 101은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 21은 류신이 아니고, 예를 들어 아미노산 21은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 21은 Ala이다.

[0480] K127 + L102 치환

[0481] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) L102에서의 아미노산 치환, 아미노산 102는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 102는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 22는 류신이 아니고, 예를 들어 아미노산 22는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 22는 Ala이다.

[0482] K127 + I103 치환

[0483] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) I103에서의 아미노산 치환, 아미노산 103은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 103은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 23은 류신이 아니고, 예를 들어 아미노산 23은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 23은 Ala이다.

[0484] K127 + D104 치환

[0485] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) D104에서의 아미노산 치환, 아미노산 104는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고

아미노산 104는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 24는 아스파르트산이 아니고, 예를 들어 아미노산 24는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 24는 Ala이다.

[0486] K127 + G105 치환

[0487] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) G105에서의 아미노산 치환, 아미노산 105는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 105는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 25는 글리신이 아니고, 예를 들어 아미노산 25는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 25는 Ala이다.

[0488] K127 + P106 치환

[0489] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) P106에서의 아미노산 치환, 아미노산 106은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 106은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 26은 프롤린이 아니고, 예를 들어 아미노산 26은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 26은 Ala이다.

[0490] K127 + L107 치환

[0491] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) L107에서의 아미노산 치환, 아미노산 107은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 107은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 27은 류신이 아니고, 예를 들어 아미노산 27은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우

에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 27은 Ala이다.

[0492] K127 + S108 치환

[0493] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) S108에서의 아미노산 치환, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 108은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 28은 세린이 아니고, 예를 들어 아미노산 28은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 28은 Ala이다.

[0494] K127 + W109 치환

[0495] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) W109에서의 아미노산 치환, 아미노산 109는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 109는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 29는 트립토판이 아니고, 예를 들어 아미노산 29는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 29는 Ala이다.

[0496] K127 + Y110 치환

[0497] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) Y110에서의 아미노산 치환, 아미노산 110은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 110은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 30은 타이로신이 아니고, 예를 들어 아미노산 30은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 30은 Ala이다.

[0498] K127 + S111 치환

[0499] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127

은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) S111에서의 아미노산 치환, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 111은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 31은 세린이 아니고, 예를 들어 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 31은 Ala이다.

[0500] K127 + D112 치환

[0501] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) D112에서의 아미노산 치환, 아미노산 112는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 112는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 32는 아스파르트산이 아니고, 예를 들어 아미노산 32는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 32는 Ala이다.

[0502] K127 + P113 치환

[0503] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) P113에서의 아미노산 치환, 아미노산 113은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 113은 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 33은 프롤린이 아니고, 예를 들어 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 33은 Ala이다.

[0504] K127 + G114 치환

[0505] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) G114에서의 아미노산 치환, 아미노산 114는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 114는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고,

예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 34는 글리신이 아니고, 예를 들어 아미노산 34는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 34는 Ala이다.

[0506] K127 + L115 치환

[0507] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 그리고 ii) L115에서의 아미노산 치환, 아미노산 115는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 127은 Ala이고; 그리고 아미노산 115는 Ala이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: i) 아미노산 47은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이며; 그리고 ii) 아미노산 35는 류신이 아니고, 예를 들어 아미노산 35는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 아미노산 47은 Ala이고; 그리고 아미노산 35는 Ala이다.

[0508] Q227 치환을 갖는 4-1BBL

[0509] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 227("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 227은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 147은 글루타민이 아니며, 예를 들어, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0510] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q148에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q148에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q148에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q148에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0511] M91 치환을 갖는 4-1BBL

[0512] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2e에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 91("x"로 표시됨)은 메티오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 91은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 11은 메티오닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 11은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0513] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서의 아미노

산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 M12에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0514] **F92 치환을 갖는 4-1BBL**

[0515] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2f에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 92("x"로 표시됨)는 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 92는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 12는 페닐알라닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 12는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0516] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F13에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0517] **Q94 치환을 갖는 4-1BBL**

[0518] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2g에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 94("x"로 나타냄)는 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 94는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 14는 글루타민이 아니며, 예를 들어, 아미노산 14는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0519] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q15에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0520] **L95 치환을 갖는 4-1BBL**

[0521] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2h에 도시된 아

미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 95("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 95는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 15는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 15는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0522] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L16에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0523] **V96 치환을 갖는 4-1BBL**

[0524] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2i에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 96("x"로 나타냄)은 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 96은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 16은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 16은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0525] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V17에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0526] **Q98 치환을 갖는 4-1BBL**

[0527] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2j에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 98("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 98은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 18은 글루타민이 아니며, 예를 들어, 아미노산 18은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0528] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q19에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q19에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는

Q19에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q19에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0529] ***N99 치환을 갖는 4-1BBL***

[0530] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2k에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 99("x"로 나타냄)는 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 99는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 19는 아스파라긴이 아니며, 예를 들어, 아미노산 19는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0531] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N20에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0532] ***V100 치환을 갖는 4-1BBL***

[0533] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2l에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 100("x"로 나타냄)은 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 100은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 20은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 20은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0534] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V21에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0535] ***L101 치환을 갖는 4-1BBL***

[0536] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2m에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 101("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 101은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호

1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 21은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 21은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0537] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L22에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0538] **L102 치환을 갖는 4-1BBL**

[0539] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2n에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 102("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 102는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 22는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 22는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0540] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L23에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0541] **I103 치환을 갖는 4-1BBL**

[0542] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2o에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 103("x"로 나타냄)은 아이소류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 103은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 23은 아이소류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 23은 Gly, Ala, Val, Leu, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0543] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 I24에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 I24에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 I24에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 I24에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제

시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0544] **D104 치환을 갖는 4-1BBL**

[0545] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2p에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 104("x"로 나타냄)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 104는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 24는 아이소류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 24는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다.

[0546] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D25에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0547] **G105 치환을 갖는 4-1BBL**

[0548] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2q에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105("x"로 나타냄)는 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 105는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 25는 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 25는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0549] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G26에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0550] **P106 치환을 갖는 4-1BBL**

[0551] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2r에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106("x"로 나타냄)은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 106은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 26은 프롤린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 26은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

- [0552] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P27에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0553] **L107 치환을 갖는 4-1BBL**
- [0554] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2s에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 107은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 27은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 27은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.
- [0555] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L28에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0556] **S108 치환을 갖는 4-1BBL**
- [0557] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2t에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 108("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 108은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 28은 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 28은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.
- [0558] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S29에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0559] **#109 치환을 갖는 4-1BBL**
- [0560] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2u에 도시된 아

미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109("x"로 나타냄)는 트립토판이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 109는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 29는 트립토판이 아니며, 예를 들어, 아미노산 29는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0561] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W30에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0562] **Y110 치환을 갖는 4-1BBL**

[0563] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2v에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110("x"로 나타냄)은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 110는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 30은 타이로신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 30은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0564] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y31에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0565] **S111 치환을 갖는 4-1BBL**

[0566] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2w에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 31은 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 31은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0567] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S32에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S32에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는

S32에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S32에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0568] **D112 치환을 갖는 4-1BBL**

[0569] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2x에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 112("x"로 나타냄)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 112는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 32는 아이소류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 32는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다.

[0570] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D33에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0571] **P113 치환을 갖는 4-1BBL**

[0572] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2y에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 113("x"로 나타냄)은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 113은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 33은 프롤린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 33은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0573] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P34에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0574] **G114 치환을 갖는 4-1BBL**

[0575] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2z에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114("x"로 나타냄)는 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 114는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호

1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 34는 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 34는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0576] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G35에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0577] **L115 치환을 갖는 4-1BBL**

[0578] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 115("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 115는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 35는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 35는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0579] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L36에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0580] **G117 치환을 갖는 4-1BBL**

[0581] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 117("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 117은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 37은 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 37은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0582] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G38에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0583] **V118 치환을 갖는 4-1BBL**

[0584] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2cc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 118("x"로 나타냄)은 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 118은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 38은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 38은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0585] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V39에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0586] **S119 치환을 갖는 4-1BBL**

[0587] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2dd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 119("x"로 나타냄)는 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 119는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 39는 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 39는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0588] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S40에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0589] **L120 치환을 갖는 4-1BBL**

[0590] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 120("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 120은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 40은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 40은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0591] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도

99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L41에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0592] **T121 치환을 갖는 4-1BBL**

[0593] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 121("x"로 나타냄)은 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 121은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 41은 트레오닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 41은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0594] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T42에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0595] **G122 치환을 갖는 4-1BBL**

[0596] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2gg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 122("x"로 나타냄)는 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 122는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 42는 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 42는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0597] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G43에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0598] **G123 치환을 갖는 4-1BBL**

[0599] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아

미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 123("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 123은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 43은 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 43은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0600] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G44에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0601] **L124 치환을 갖는 4-1BBL**

[0602] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 124("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 124는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 44는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 44는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0603] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L45에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0604] **S125 치환을 갖는 4-1BBL**

[0605] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 125("x"로 나타냄)는 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 125는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 45는 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 45는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0606] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도

98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S46에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0607] ***Y126 치환을 갖는 4-1BBL***

[0608] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 126("x"로 나타냄)은 타이로신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 126은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 46은 타이로신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 46은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0609] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Y47에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0610] ***E128 치환을 갖는 4-1BBL***

[0611] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 211에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 128("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 128은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 48은 글루탐산이 아니며, 예를 들어, 아미노산 48은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다.

[0612] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E49에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0613] ***D129 치환을 갖는 4-1BBL***

[0614] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 129("x"로 나타냄)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 129는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는

서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 49는 아이소류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 49는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다.

[0615] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D50에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0616] ***T130 치환을 갖는 4-1BBL***

[0617] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130("x"로 나타냄)은 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 130은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 50은 트레오닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 50은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0618] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T51에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0619] ***K131 치환을 갖는 4-1BBL***

[0620] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2oo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 131("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 131은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 51은 라이신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 51은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp, 또는 Glu이다.

[0621] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도

98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K52에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0622] **E132 치환을 갖는 4-1BBL**

[0623] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2pp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 132("x"로 나타냄)는 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 132는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 52는 글루탐산이 아니며, 예를 들어, 아미노산 52는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다.

[0624] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E53에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0625] **F144 치환을 갖는 4-1BBL**

[0626] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 144("x"로 나타냄)는 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 144는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 64는 페닐알라닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 64는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0627] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F65에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0628] **F145 치환을 갖는 4-1BBL**

[0629] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 145("x"로 나타냄)는 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 145는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는

서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 65는 페닐알라닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 65는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0630] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F66에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F66에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F66에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F66에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0631] **Q146 치환을 갖는 4-1BBL**

[0632] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 146("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 146은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 66은 글루타민이 아니며, 예를 들어, 아미노산 66은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0633] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q67에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0634] **L147 치환을 갖는 4-1BBL**

[0635] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2tt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 147("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 67은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 67은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0636] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의

다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L68에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0637] **E148 치환을 갖는 4-1BBL**

[0638] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 148("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 148은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 68은 글루탐산이 아니며, 예를 들어, 아미노산 68은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다.

[0639] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E69에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0640] **L149 치환을 갖는 4-1BBL**

[0641] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 149는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 69는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 69는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0642] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L70에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0643] **R150 치환을 갖는 4-1BBL**

[0644] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ww에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 150은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 70은 아르기닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산

70은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu 이다.

[0645] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R71에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0646] **R151 치환을 갖는 4-1BBL**

[0647] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 151은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 71은 아르기닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 71은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu 이다.

[0648] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R72에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0649] **V152 치환을 갖는 4-1BBL**

[0650] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 152("x"로 나타냄)는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 152는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 72는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 72는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0651] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V73에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0652] **V153 치환을 갖는 4-1BBL**

[0653] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 153("x"로 나타냄)은 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 153은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 73은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 73은 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0654] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V74에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0655] **G155 치환을 갖는 4-1BBL**

[0656] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2aaa에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 155("x"로 나타냄)는 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 155는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 75는 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 75는 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0657] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G76에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0658] **E156 치환을 갖는 4-1BBL**

[0659] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2bbb에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 156("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 156은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 76은 글루탐산이 아니며, 예를 들어, 아미노산 76은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다.

[0660] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서의 아미노

산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E77에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0661] **G157 치환을 갖는 4-1BBL**

[0662] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ccc에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 157("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 157은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 77은 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 77은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0663] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G78에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0664] **S158 치환을 갖는 4-1BBL**

[0665] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ddd에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 158("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 158은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 78은 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 78은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0666] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S79에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0667] **D184 치환을 갖는 4-1BBL**

[0668] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2eee에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아

미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 184("x"로 나타냄)는 아스파르트산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 184는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 104는 아이소류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 104는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Glu이다.

[0669] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 D105에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0670] **L185 치환을 갖는 4-1BBL**

[0671] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2fff에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 185("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 185는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 105는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 105는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0672] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L106에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0673] **P186 치환을 갖는 4-1BBL**

[0674] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ggg에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 186("x"로 나타냄)은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 186은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 106은 프롤린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 106은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0675] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는

P107에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P107에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0676] **P187 치환을 갖는 4-1BBL**

일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2hhh에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 187("x"로 나타냄)은 프롤린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 187은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 107은 프롤린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 107은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0678] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 P108에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0679] **S189 치환을 갖는 4-1BBL**

[0680] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2iii에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 189("x"로 나타냄)는 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 189는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 109는 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 109는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0681] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S110에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0682] **S190 치환을 갖는 4-1BBL**

[0683] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2jjj에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 190("x"로 나타냄)은 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 190은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일

성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 110은 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 110은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0684] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S111에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0685] **E191 치환을 갖는 4-1BBL**

[0686] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2kkk에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 191("x"로 나타냄)은 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 191은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 111은 글루탐산이 아니며, 예를 들어, 아미노산 111은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다.

[0687] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E112에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0688] **R193 치환을 갖는 4-1BBL**

[0689] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2111에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 193("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 193은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 113은 아르기닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 113은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다.

[0690] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R114에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에

제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0691] **N194 치환을 갖는 4-1BBL**

[0692] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2mm에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 194("x"로 나타냄)는 아스파라긴이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 194는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 114는 아스파라긴이 아니며, 예를 들어, 아미노산 114는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0693] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N115에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N115에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N115에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 N115에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0694] **S195 치환을 갖는 4-1BBL**

[0695] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2nnn에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 195("x"로 나타냄)는 세린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 195는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 115는 세린이 아니며, 예를 들어, 아미노산 115는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0696] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 S116에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0697] **F197 치환을 갖는 4-1BBL**

[0698] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ooo에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 197("x"로 나타냄)은 페닐알라닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 197은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 117은 페닐알라닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 117은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는

는 Glu이다.

[0699] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 F118에서의 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0700] **Q210 치환을 갖는 4-1BBL**

[0701] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ppp에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 210("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 210은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 130은 글루타민이 아니며, 예를 들어, 아미노산 130은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0702] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q131에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0703] **R211 치환을 갖는 4-1BBL**

[0704] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2qqq에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 211("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 211은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 131은 아르기닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 131은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다.

[0705] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R132에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0706] **L212 치환을 갖는 4-1BBL**

[0707] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2rrr에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 212("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 212는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 132는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 132는 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0708] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L133에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0709] **G213 치환을 갖는 4-1BBL**

[0710] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2sss에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 213("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 213은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 133은 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 133은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0711] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G134에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0712] **V214 치환을 갖는 4-1BBL**

[0713] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2ttt에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 214("x"로 나타냄)는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 214는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 134는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 134는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0714] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도

99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V135에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0715] **H215 치환을 갖는 4-1BBL**

[0716] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2uuu에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 215("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 215는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 135는 히스티딘이 아니며, 예를 들어, 아미노산 135는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다.

[0717] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H136에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0718] **L216 치환을 갖는 4-1BBL**

[0719] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2vvv에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 216("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 216은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 136은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 136은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0720] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L137에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0721] **H217 치환을 갖는 4-1BBL**

[0722] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2www에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 217("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노

산 217은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 137은 히스티딘이 아니며, 예를 들어, 아미노산 137은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다.

[0723] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H138에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0724] ***T218 치환을 갖는 4-1BBL***

[0725] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2xxx에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 218("x"로 나타냄)은 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 218은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 138은 트레오닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 138은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0726] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T139에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0727] ***E219 치환을 갖는 4-1BBL***

[0728] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2yyy에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 219("x"로 나타냄)는 글루탐산이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 219는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 139는 글루탐산이 아니며, 예를 들어, 아미노산 139는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His 또는 Asp이다.

[0729] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E140에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E140에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는

E140에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 E140에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0730] **R221 치환을 갖는 4-1BBL**

[0731] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2zzz에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 221("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 221은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 141은 아르기닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 141은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다.

[0732] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R142에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0733] **R223 치환을 갖는 4-1BBL**

[0734] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2AAAA에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 223("x"로 나타냄)은 아르기닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 223은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 143은 아르기닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 143은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, His, Asp 또는 Glu이다.

[0735] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 R144에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0736] **H224 치환을 갖는 4-1BBL**

[0737] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2BBBB에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 224("x"로 나타냄)는 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 224는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는

Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 144는 히스티딘이 아니며, 예를 들어, 아미노산 144는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, Asp 또는 Glu이다.

[0738] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 H145에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0739] ***W226 치환을 갖는 4-1BBL***

[0740] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2CCCC에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 226("x"로 나타냄)은 트립토판이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 226은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 146은 트립토판이 아니며, 예를 들어, 아미노산 146은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0741] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W147에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W147에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W147에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 W147에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0742] ***L228 치환을 갖는 4-1BBL***

[0743] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2DDDD에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 228("x"로 나타냄)은 류신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 228은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 148은 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 148은 Gly, Ala, Val, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0744] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의

다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 L149에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0745] **T229 치환을 갖는 4-1BBL**

[0746] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2EEEE에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 229("x"로 나타냄)는 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 229는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 149는 트레오닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 149는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0747] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T150에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0748] **Q230 치환을 갖는 4-1BBL**

[0749] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2FFFF에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 230("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 230은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 150은 글루타민이 아니며, 예를 들어, 아미노산 150은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0750] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q151에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0751] **G231 치환을 갖는 4-1BBL**

[0752] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2GGGG에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 231("x"로 나타냄)은 글리신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 231은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열

동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 151은 글리신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 151은 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0753] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 G152에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0754] **T233 치환을 갖는 4-1BBL**

[0755] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2HHHH에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 233("x"로 나타냄)은 트레오닌이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 233은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 153은 트레오닌이 아니며, 예를 들어, 아미노산 153은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0756] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 T154에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0757] **V234 치환을 갖는 4-1BBL**

[0758] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2IIII에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 234("x"로 나타냄)는 발린이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 234는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 154는 류신이 아니며, 예를 들어, 아미노산 154는 Gly, Ala, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0759] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서의 아미노산 치환이 있는, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 존재하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 V155에서 아미노산 치환과 함께 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0760] **추가적인 면역조절 폴리펩타이드**

[0761] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 면역조절 폴리펩타이드 또는 저해 면역조절 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 단일 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 쇄 내에서 나란히 있다. 일부 경우에, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 별개의 폴리펩타이드 쇄에 있다. 일부 경우에, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 별개의 폴리펩타이드 쇄이며, 서로 이황화 결합된다.

[0762] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드는 일부 경우에 T-세포 조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, T-세포 조절 폴리펩타이드는 자극(활성화) T-세포 조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, T-세포 조절 폴리펩타이드는 저해 T-세포 조절 폴리펩타이드이다. T-세포 조절 폴리펩타이드는 항체, 펩타이드 리간드, T-세포 공자극 폴리펩타이드, 사이토카인 또는 독소일 수 있다.

[0763] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 면역조절 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포 표면 상에서 발현되는 공자극 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 항체 기반 또는 비-항체 기반 인식 모이어티이다. 항체-기반 인식 모이어티는, 예를 들어, 항체; Fab, Fv, 단일-쇄 Fv(scFv) 및 Fd 단편; 키메라 항체; 인간화된 항체; 단일-쇄 항체(scAb), 단일 도메인 항체(dAb); 단일 도메인 중쇄 항체; 단일 도메인 경쇄 항체; 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 항원에 특이적 결합을 보유하는 항체의 단편을 포함한다. 적합한 비-항체 기반 인식 모이어티는, 예를 들어, 애프바디(affibodies); 조작된 쿠니츠(Kunitz) 도메인; 모노바디(애드넥틴); 안티 칼린; 앵타머; 설계된 안키린 반복 도메인(DARPin); 시스테인-풍부 폴리펩타이드의 결합 부위(예를 들어, 시스테인-풍부 노틴(knottin) 펩타이드); 아비머; 아플린; 등을 포함한다. 항체-기반 또는 비-항체 기반 인식 모이어티는 에피토프-특이적 T 세포의 표면 상에서 발현된 공자극 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하며, 이러한 공자극 폴리펩타이드는 CTLA4, PD1, ICOS, OX40, CD20 및 4-1BB를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 에피토프-특이적 T 세포 표면 상에서 발현된 공자극 폴리펩타이드는 당업계에 공지되어 있다.

[0764] **다중 면역조절 도메인**

[0765] 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드이다.

[0766] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드의 2 이상의 복제물을 포함한다. 일부 경우에, 2 이상의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 동일한 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 2 이상의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 별개의 폴리펩타이드 쇄 상에 있다.

[0767] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 제1 면역조절 폴리펩타이드 및 적어도 제2 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 면역조절 폴리펩타이드는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드이고, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 4-1BBL 폴리펩타이드가 아니다. 예를 들어, 일부 경우에, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 종양 괴사 인자(TNF) 슈퍼패밀리의 구성원; 예를 들어, FasL 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD40 폴리펩타이드, OX40L 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드 등이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 면역조절 폴리펩타이드는 T-세포 공자극 폴리펩타이드이고, 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리의 구성원; 예를 들어, CD7 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드, ICAM 폴리펩타이드 등이다. 일부 경우에, 제2 면역조절 폴리펩타이드는 CD80, OX40L, ICOS-L, ICAM, PD-L1, FasL 및 PD-L2이다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적합한 면역조절 폴리펩타이드는, 예를 들어, CD7, CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4 또는 HVEM을 포함한다.

[0768] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 포함될 수 있는 추가적인 T 세포 조절 도메인(MOD)은 고전적 및 비고전적 (예를 들어, FGF2, IL1, S100A4) 분비 메커니즘으로부터 생기는 모든 분비된 단백질, 및 천연 유래 유전자 암호화된 단백질 세그먼트(단일 또는 다중 막 스패(span)) 또는 번역후 변형, 예컨대 GPI 결합)에 의해 걸리는 모든 세포 표면 단백질의 엑토-도메인을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 인간 유전자 산물을 표적화하는 천연 유래 또는 합성 인간 유전자 산물(단백질), 친화도 시약(예를 들어, 항체, 항체 단편, 단일쇄 Fv, 앵타머, 나노바디)을 포함한다. 세포 표면 글리칸 또는 다른 번역후 변형(예를 들어, 황산화)을 표적화하는 임의의 천연 유래 또는 합성 친화도 시약(예를 들어, 항체, 항체 단편, 단일쇄 Fv, 앵타머, 나노바디, 렉틴 등). 예는 TNF/TNFR 패밀리의 구성원(OX40L, ICOSL, FASL, LTA, LTB TRAIL, CD153, TNFSF9, RANKL, TWEAK, TNFSF13, TNFSF13b,

TNFSF14, TNFSF15, TNFSF18, CD40LG, CD70) 또는 TNF/TNFR 패밀리의 구성원과 관련된 친화도 시약; 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원(VISTA, PD1, PD-L1, PD-L2, B71, B72, CTLA4, CD28, TIM3, CD4, CD8, CD19, T 세포 수용체, ICOS, ICOS 리간드, HHLA2, 뷰티로필린, BTLA, B7-H3, B7-H4, CD3, CD79a, CD79b, IgSF CAMS(CD2, CD58, CD48, CD150, CD229, CD244, ICAM-1을 포함), 백혈구 면역글로불린 유사 수용체(LILR), 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체(KIR)), 렉틴 슈퍼패밀리의 구성원, 셀렉틴, 사이토카인/케모카인 및 사이토카인/케모카인 수용체, 성장 인자 및 성장 인자 수용체, 접착 분자(인테그린, 피브로넥틴, 카데린), 또는 다중-스팬 내재막 단백질, 또는 면역글로불린 슈퍼패밀리와 관련된 친화도 시약 및 열거된 유전자 산물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가로, 이들 유전자 산물의 활성 상동체/오솔로그는 바이러스 서열(예를 들어, CMV, EBV), 박테리아 서열, 진균 서열, 진핵 병원균(예를 들어, 주혈흡충(*Schistosoma*), 말라리아원충(*Plasmodium*), 바베시아(*Babesia*), 아이메리아(*Eimeria*), 타일레리아(*Theileria*), 톡소플라스마(*Toxoplasma*), 엔트아메바(*Entamoeba*), 리슈마니아(*Leishmania*) 및 트리파노라마(*Trypanosoma*)) 및 포유류-유래 암호 영역을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 추가로, MOD는 인간 유전자 산물을 표적화하는 소분자 약물을 포함할 수 있다.

[0769] **스캐폴드 폴리펩타이드**

[0770] T-세포 조절 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드, 또는 다른 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드를 포함한다.

[0771] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 항체-기반 스캐폴드 폴리펩타이드 및 비-항체-기반 스캐폴드를 포함한다. 비-항체-기반 스캐폴드는, 예를 들어, 알부민, XTEN(연장된 제조합체) 폴리펩타이드, 트랜스페린, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Hassounah et al. (2012) *Methods Enzymol.* 502:215]; 예를 들어, (Val-Pro-Gly-X-Gly)의 펜타펩타이드 반복 단위를 포함하는 폴리펩타이드, 여기서, X는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산임), 알부민-결합 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Valluzzi et al. (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357:165] 참조), 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드 (SELP; 예를 들어, 문헌[Megeed et al. (2002) *Adv Drug Deliv Rev.* 54:1075]) 등을 포함한다. 적합한 XTEN 폴리펩타이드는, 예를 들어, WO 2009/023270, WO 2010/091122, WO 2007/103515, 미국 특허 제2010/0189682호 및 미국 특허 제2009/0092582호에 개시된 것을 포함하고; 또한 문헌[Schellenberger et al. (2009) *Nat Biotechnol.* 27:1186]] 참조. 적합한 알부민 폴리펩타이드는, 예를 들어, 인간 혈청 알부민을 포함한다.

[0772] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 일부 경우에 반감기 연장 폴리펩타이드일 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예를 들어, 일부 경우에, 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예로서, 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드가 없는 대조군 다량체 폴리펩타이드에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 다량체 폴리펩타이드의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다.

[0773] **Fc 폴리펩타이드**

[0774] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc, 인간 IgG2 Fc, 인간 IgG3 Fc, 인간 IgG4 Fc 등일 수 있다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시된 Fc 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 4a에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 4a에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 N77의 치환을 포함하며; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 N77A 치환을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인

간 IgG2 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 99 내지 325에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG3 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4a에 도시된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 19 내지 246에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4b에 도시된 인간 IgM 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4b에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 276에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 4c에 도시된 인간 IgA 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 4c에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 234에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0775] **추가적인 폴리펩타이드**

[0776] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄는 상기 기재한 것에 추가로 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 적합한 추가적인 폴리펩타이드는 에피토프 태그 및 친화도 도메인을 포함한다. 하나 이상의 추가적인 폴리펩타이드는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에서, 또는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드 쇄 내에서 내부로 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 폴리펩타이드의 N-말단에 포함될 수 있다.

[0777] *에피토프 태그*

[0778] 적합한 에피토프 태그는 혈구응집소(HA; 예를 들어, YPYDVPDYA(서열번호 140); FLAG(예를 들어, DYKDDDDK(서열번호 141); c-myc(예를 들어, EQKLISEEDL; 서열번호 142) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0779] *친화도 도메인*

[0780] 친화도 도메인은 동정 또는 정제에 유용한 결합 상대, 예를 들어, 고체 지지체 상에 고정된 것과 상호작용할 수 있는 펩타이드 서열을 포함한다. 다중 연속적 단일 아미노산, 예컨대 히스티딘을 암호화하는 DNA 서열은 발현된 단백질에 융합될 때, 수지 칼럼, 예컨대 니켈 세파로스에 대해 고친화도 결합에 의해 재조합 단백질의 1단계 정제를 위해 사용될 수 있다. 예시적인 친화도 도메인은 His5(HHHHH)(서열번호 143), HisX6(HHHHHH)(서열번호 144), C-myc(EQKLISEEDL)(서열번호 145), Flag (DYKDDDDK)(서열번호 146), Strep 태그(WSHPQFEK)(서열번호 147), 혈구응집소, 예를 들어, HA 태그(YPYDVPDYA)(서열번호 148), 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST), 티오레독신, 셀룰로스 결합 도메인, RYIRS (서열번호 149), Phe-His-His-Thr (서열번호 150), 키틴 결합 도메인, S-펩타이드, T7 펩타이드, SH2 도메인, C-말단 RNA 태그, WEAAAREACCRECCARA (서열번호 151), 금속 결합 도메인, 예를 들어, 아연 결합 도메인 또는 칼슘 결합 도메인, 예컨대 칼슘-결합 단백질로부터의 도메인, 예를 들어, 칼모듈린, 트로포닌 C, 칼시네우린 B, 마이오신 경쇄, 리커버린, S-모듈린, 비시닌, VILIP, 뉴로칼신, 히포칼신, 프레퀸, 칼트락틴, 칼파인 거대 서브유닛, S100 단백질, 파브알부민, 칼빈딘 D9K, 칼빈딘 D28K, 및 칼레티닌, 인테인, 바이오틴, 스트렙타비딘, MyoD, Id, 류신 지퍼 서열 및 말토스 결합 단백질을 포함한다.

[0781] **예시적인 다량체 폴리펩타이드**

[0782] 예시적인 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 이하에 기재하는 바와 같다.

[0783] **K127**

[0784] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 에피토프; ii) β2M

폴리펩타이드; 및 iii) 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 127("x"로 표시됨)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu임)를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 또는 K47에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 여기서, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 및 b) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 127("x"로 표시됨)은 라이신이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu임); 또는 K47에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 여기서, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 예를 들어, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K47에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 예를 들어, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K47에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 M91 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 F92 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 Q94 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L95 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 V96 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 Q98 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 N99 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 V100 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환

및 L101 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L102 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 I103 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 D104 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 G105 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 P106 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L107 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 S108 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 W109 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 Y110 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 S111 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 D112 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 P113 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 G114 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L115 치환을 포함한다.

[0785]

일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2b에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 127("x"로 나타냄)은 라이신이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 127은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 예를 들어, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 K47에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 예를 들어, 아미노산 47은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Gln, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 링커는 (GSSSS)n(서열번호 131) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에, n은 4이다. 일부 경우에, n은 5이다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 M91 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 F92 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 Q94 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L95 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 V96 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 Q98 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 N99 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 V100 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L101 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L102 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 I103 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 D104 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 G105 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 P106 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L107 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 S108 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 W109 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 Y110 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 S111 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴

리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 D112 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 P113 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 G114 치환을 포함한다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 (도 2a에 도시된 넘버링에 기반하여) K127 치환 및 L115 치환을 포함한다.

[0786] Q227

[0787] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; 및 iii) 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 227("x"로 표시됨)은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 227은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu임)를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 또는 Q147에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 여기서, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 및 b) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는: a) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단에서 C-말단의 순서로: i) 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(여기서, 아미노산 227("x"로 표시됨)은 글루타민이 아닌 아미노산이고, 예를 들어, 아미노산 227은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu임); 또는 Q147에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(예를 들어, 여기서, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu임); ii) 클래스 I MHC 중쇄; 및 iii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) β 2M 폴리펩타이드; iii) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는; 및 v) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄; 및 ii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 227("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 227은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 또는 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q147에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 예를 들어, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및 ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; ii) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; 및 iii) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 클래스 I MHC 중쇄; 및 v) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 227("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 227은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 또는 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q147에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 예를 들어, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다.

[0788] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; 및

ii) β 2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 본 개시내용의 제1 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; ii) 링커; iii) 본 개시내용의 제2 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; iv) 링커; v) 본 개시내용의 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; vi) 클래스 I MHC 중쇄; 및 vii) Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 도 2d에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 227("x"로 나타냄)은 글루타민이 아닌 아미노산이며, 예를 들어, 아미노산 227은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이고; 또는 각각의 제1, 제2 및 제3 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 Q147에서 아미노산 치환을 갖는, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 예를 들어, 아미노산 147은 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Cys, Met, Asn, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu이다. 일부 경우에, 링커는 (GSSSS)_n(서열번호 131) 서열을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 경우에, n은 4이다. 일부 경우에, n은 5이다.

[0789] **핵산**

[0790] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 융합 4-1BBL 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0791] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇠는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 모든 폴리펩타이드 쇠는 단일 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 그리고 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 단일 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0792] **다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 별개의 핵산**

[0793] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇠는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 별개의 폴리펩타이드 쇠를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 작동가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0794] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드)를 포함하며; 그리고 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에, 제1 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에서 제공된다.

[0795] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 제1 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 제2 핵산은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드는 상기 기재한 바와 같다. 일부 경우에, 제1 및

제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에서 제공된다.

[0796] **다량체 폴리펩타이드에 존재하는 2 이상의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산**

[0797] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적어도 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 핵산은 제1, 제2 및 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 내부 리보솜 유입 부위(IRES)를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 리보솜 스킵핑 신호(또는 시스-작용성 가수분해효소 요소, CHYSEL)를 포함한다. 핵산의 예를 이하에 기재하며, 여기서 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 제공되고; 임의의 이들 실시형태에서, IRES 또는 리보솜 스킵핑 신호는 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 대신에 사용될 수 있다.

[0798] 일부 경우에, 제1 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 그리고 제2 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 각각 작동 가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0799] 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드); d) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제1 리더 펩타이드; b) 에피토프; c) 제1 MHC 폴리펩타이드; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드); e) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; f) 제2 리더 펩타이드; g) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 h) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 단백질 분해로 절단 가능한 링커; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드); e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 리더 펩타이드 및 제2 리더 펩타이드는 β 2-M 리더 펩타이드이다. 일부 경우에, 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다.

[0800] 적합한 MHC 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 서열번호 103에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, β 2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 서열번호 138에 제시된 아미노산 서열 중 하나에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-K 또는 HLA-L 중쇄이다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 100에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미

노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 102에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 134에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 135에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 136에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 137에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 서열번호 139에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 알파쇄 폴리펩타이드이고; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 II 베타쇄 폴리펩타이드이다.

[0801] 적합한 Fc 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 도 4a 내지 도 4c에 도시한 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0802] 적합한 면역조절 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다.

[0803] 적합한 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 a) LEVLFQGP(서열번호 116); b) ENLYTQS(서열번호 117); c) DDDDK (서열번호 152); d) LVPR (서열번호 118); 및 e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (서열번호 119)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0804] 일부 경우에, 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 a) LEVLFQGP (서열번호 116); b) ENLYTQS (서열번호 117); c) 퓨린 절단 부위; d) LVPR (서열번호 118); e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (서열번호 119); f) GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP (서열번호 120); g) GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP (서열번호 121); 및 h) GSGVKQLTNFDLLKLAGDVESNPGP (서열번호 122)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0805] 일부 경우에, 제1 Cys와 제2 Cys 잔기가 링커와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이의 이황화 결합을 제공하도록 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제1 Cys 잔기와 제2 Cys 잔기가 제1 MHC 폴리펩타이드와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이의 이황화 결합을 제공하도록 제1 MHC 폴리펩타이드는 제1 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하기 위한 아미노산 치환을 포함한다.

[0806] **재조합 발현 벡터**

[0807] 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에, 재조합 발현 벡터는 비-바이러스 벡터이다. 일부 실시형태에서, 재조합 발현 벡터는 바이러스 작제물, 예를 들어, 재조합 아데노-관련 바이러스 작제물(예를 들어, 미국 특허 제7,078,387호 참조), 재조합 아데노바이러스 작제물, 재조합 렌티바이러스 작제물, 재조합 레트로바이러스 작제물, 비통합 바이러스 벡터 등이다.

[0808] 적합한 발현 벡터는 바이러스 벡터(예를 들어, 백시니아 바이러스; 폴리오바이러스; 아데노바이러스(예를 들어, 문헌[Li et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borrás et al., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et al., H Gene Ther 5:1088 1097, 1999]; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655); 아데노-관련 바이러스(예를 들어, 문헌[Ali et al., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et al., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997; Jomary et al., Gene Ther 4:683 690, 1997, Rolling et al., Hum Gene Ther 10:641 648, 1999; Ali et al., Hum Mol Genet 5:591 594, 1996]; Srivastava WO 93/09239, 문헌[Samulski et al., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et al., Virol. (1988) 166:154-165; 및 Flotte et al., PNAS (1993) 90:10613-10617]); SV40; 단순포진 바이러스; 인간 면역결핍 바이러스(예를 들어, 문헌[Miyoshi et al., PNAS 94:10319 23, 1997; Takahashi et al., J Virol 73:7812 7816, 1999] 참조)에 기반한 바이러스 벡터; 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 무린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스, 및 레트로바이러스, 예컨대 라우스 육종 바이러스, 하비 육종 바이러스, 조류백혈증 바이러스, 렌티바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스, 및 유선 종양 바이러스로부터 유래된 벡터) 등을 포함하지만,

이들로 제한되지 않는다.

- [0809] 수많은 적합한 발현 벡터는 당업자에게 공지되어 있고, 다수는 상업적으로 입수 가능하다. 다음의 벡터는, 예로서, 진핵 숙주 세포에 대해 제공된다: pXT1, pSG5(스트라타젠(Stratagene)), pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVLSV40(파마시아(Pharmacia)). 그러나, 숙주 세포에 적합하다면, 임의의 다른 벡터가 사용될 수 있다.
- [0810] 이용되는 숙주/벡터 시스템에 따라서, 임의의 다수의 적합한 전사 및 번역 제어 요소(구성적 및 유도성 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등)가 발현 벡터에서 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bitter et al. (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544] 참조).
- [0811] 일부 실시형태에서, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위 지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제어 요소, 예를 들어, 전사 제어 요소, 예컨대 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 전사 제어 요소는 진핵 세포, 예를 들어, 포유류 세포; 또는 원핵 세포(예를 들어, 박테리아 또는 고세균 세포) 중 하나에서 기능성일 수 있다. 일부 실시형태에서, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 원핵과 진핵 세포 둘 다에서 DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 발현을 허용하는 다중 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다.
- [0812] 적합한 진핵 프로모터(진핵 세포에서 기능성인 프로모터)의 비제한적 예는 거대세포바이러스(CMV) 급초기, 단순 포진 바이러스(HSV) 티미딘 키나제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복부(LTR), 및 마우스 메탈로티오네인-I로부터의 진핵 프로모터를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 당업자의 수준 내에서 용이하다. 발현 벡터는 또한 번역 개시 및 전사 종결자를 위한 리보솜 결합 부위를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 발현을 증식시키기 위한 적절한 서열을 포함할 수 있다.
- [0813] **유전자 변형된 숙주 세포**
- [0814] 본 개시내용은 유전자 변형된 숙주 세포를 제공하며, 여기서 숙주 세포는 본 개시내용의 핵산에 의해 유전자 변형된다.
- [0815] 적합한 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대, 효모 세포, 곤충 세포 및 포유류 세포를 포함한다. 일부 경우에, 숙주 세포는 포유류 세포주의 세포이다. 적합한 포유류 세포주는 인간 세포주, 비인간 영장류 세포주, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트) 세포주 등을 포함한다. 적합한 포유류 세포주는 HeLa 세포(예를 들어, 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection: ATCC) No. CCL-2), 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL9618, CCL61, CRL9096), 293 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-1573), Vero 세포, NIH 3T3 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-1658), Huh-7 세포, BHK 세포(예를 들어, ATCC 번호 CCL10), PC12 세포(ATCC 번호 CRL1721), COS 세포, COS-7 세포(ATCC 번호 CRL1651), RAT1 세포, 마우스 L 세포(ATCC 세포 CCL1.3), 인간 배아 신장(HEK) 세포(ATCC 번호 CRL1573), HLHepG2 세포 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0816] 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC β 2-M을 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다.
- [0817] **다량체 폴리펩타이드를 생산하는 방법**
- [0818] 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 생산하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포를 배양 배지에서 배양시키는 단계; 및 유전자 변형된 숙주 세포 및/또는 배양 배지로부터 다량체 폴리펩타이드를 분리시키는 단계를 수반한다. 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터에 의해 유전자 변형된 숙주 세포는 또한 "발현 숙주"로서 지칭된다. 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드쇄는 별개의 재조합 발현 벡터에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 모든 폴리펩타이드쇄는 단일 재조합 발현 벡터에서 암호화된다.
- [0819] (예를 들어, 발현 숙주 세포의 용해물로부터의) 발현 숙주 세포 및/또는 숙주 세포가 배양되는 배양 배지로부터 다량체 폴리펩타이드의 분리는 단백질 정제의 표준 방법을 이용하여 수행될 수 있다.
- [0820] 예를 들어, 용해물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 배체 크로마토그래피, 겔전기영동, 친화도 크로마토그래피 또는 다른 정제 기법을 이용하여 정제된 발현 숙주 및 용해물로 제조될 수 있다. 대안적으로, 다량체 폴리펩타이드가 발현 숙주 세포로부터 배양 배지 내로 분리되는 경우, 다량체 폴리펩타이드는 HPLC, 배체 크로마토그래피, 겔 전기영동, 친화도 크로마토그래피 또는 다른 정제 기법을 이용하여 배양 배지로부터 정제될 수 있다. 일부 경우에, 사용되는 조성물은 생성물의 제조 및 그의 정제 방법과 관련된 오염물질에 관해 적어도 80

중량%의 원하는 생성물, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 95중량% 또는 적어도 약 99.5중량%를 포함한다. 백분율은 총 단백질을 기준으로 할 수 있다.

[0821] 일부 경우에, 예를 들어, 다량체 폴리펩타이드가 친화도 태그를 포함하는 경우, 다량체 폴리펩타이드는 친화도 태그의 고정된 결합 상대를 이용하여 정제될 수 있다.

[0822] 조성물

[0823] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 포함하는, 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0824] 다량체 폴리펩타이드를 포함하는 조성물

[0825] 본 개시내용의 조성물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드에 추가로: 염, 예를 들어, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄, 등; 완충제, 예를 들어, 트리스 완충제, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설폰산)(HEPES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산(MES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산 나트륨염(MES), 3-(N-몰폴리노)프로판설폰산(MOPS), N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설폰산(TAPS) 등; 가용화제; 세정제, 예를 들어, 비이온성 세정제, 예컨대 트윈-20 등; 프로테아제 저해제; 글리세롤 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0826] 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있으며, 이 중 다수는 당업계에서 공지되어 있고 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요가 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19th Ed. (1995), 또는 최종판, Mack Publishing Co; A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 충분히 기재되어 있다.

[0827] 약제학적 조성물은 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 대상 약제학적 조성물은 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 멸균일 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 조성물은 멸균이며 검출 가능한 발열원 및/또는 다른 독소가 없다.

[0828] 단백질 조성물은 다른 성분, 예컨대 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 텔캄, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 마그네슘, 탄산염 등을 포함할 수 있다. 조성물은 생리적 조건에 근접하게 하는데 필요한 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨, 염산, 황산염, 용매화물(예를 들어, 혼합된 이온성염, 물, 유기물), 수화물(예를 들어, 물) 등을 함유할 수 있다.

[0829] 예를 들어, 조성물은 수용액, 분말 형태, 과립, 정제, 알약, 좌약, 캡슐, 현탁액, 스프레이 등을 포함할 수 있다. 조성물은 이하에 기재되는 다양한 투여 경로에 따라 제형화될 수 있다.

[0830] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 조직 내로 직접 주사 가능한 경우(예를 들어, 피하로, 복강내, 근육내 및/또는 정맥내), 제형은 바로 사용 가능한 투약 형태로서, 또는 비수성 형태(예를 들어, 재구성 가능한 저장-안정성 분말) 또는 수성 형태, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제로 구성된 액체로서 제공될 수 있다. 단백질-함유 제형은 또한 투여 후 대상 단백질의 혈청 반감기를 향상시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 리포솜 제형에서 제공될 수 있고, 콜로이드 또는 혈청 반감기를 연장시키기 위한 다른 통상적인 기법으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Szoka et al. 1980 *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467], 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호 및 제4,837,028호에 기재된 리포솜을 제조하기 위한 다양한 방법이 이용 가능하다. 제제는 또한 제어 방출 또는 서방출 형태로 제공될 수 있다.

[0831] 비경구 투여에 적합한 제형의 다른 예는 등장성 멸균 주사 용액, 항산화제, 제균제, 및 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 용질, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보존제를 포함한다. 예를 들어, 대상 약제학적 조성물은 용기, 예를 들어, 멸균 용기, 예컨대 주사기에 제공될 수 있다. 제형은 단일 용량 또는 다회 용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 주사용

수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0832] 제형 내 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 농도는 크게 다를 수 있고(예를 들어, 약 0.1중량% 미만으로부터, 보통 또는 적어도 약 2중량%에서 20% 내지 50% 이상만큼 많이) 보통 유체 용적, 점성도 및 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 필요에 따르는 환자 기반 인자일 것이다.

[0833] 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물, 예를 들어, 액체 조성물을 포함하는 용기를 제공한다. 용기는, 예를 들어, 주사기, 앰플 등일 수 있다. 일부 경우에, 용기는 멸균이다. 일부 경우에, 용기와 조성물 둘 다 멸균이다.

[0834] 본 개시내용은 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 a) 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드; 및 b) 다량체 폴리펩타이드에 대해 상기 기재한 바와 같은 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 부형제는 약제학적으로 허용 가능한 부형제이다.

[0835] **핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 조성물**

[0836] 본 개시내용은 조성물, 예를 들어, 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는, 약제학적 조성물을 제공한다. 매우 다양한 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있으며, 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요는 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌[A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 다양하게 기재되었다.

[0837] 본 개시내용의 조성물은 a) 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터; 및 b) 완충제, 계면활성제, 항산화제, 친수성 중합체, 덱스트린, 킬레이트제, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제, 제균제, 습윤제 및 보존제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 적합한 완충제는 (예컨대 N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄설향산(BES), 비스(2-하이드록시에틸)아미노-트리스(하이드록시에틸)메탄 (BIS-트리스), N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'3-프로판설향산(EPPS 또는 HEPPS), 글리실글리신, N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설향산(HEPES), 3-(N-몰폴리노)프로판설향산(MOPS), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄-설향산)(PIPES), 중탄산나트륨, 3-(N-트리스(하이드록시에틸)-메틸-아미노)-2-하이드록시-프로판설향산 TAPSO, (N-트리스(하이드록시에틸)메틸-2-아미노에탄설향산(TES), N-트리스(하이드록시에틸)메틸-글리신(트리신), 트리스(하이드록시에틸)-아미노메탄(트리스) 등)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 염은, 예를 들어, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄ 등을 포함한다.

[0838] 본 개시내용의 약제학적 제형은 약 0.001% 내지 약 90%(w/w)의 양으로 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함할 수 있다. 제형의 설명에서, 이하의 "대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터"는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상 제형은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함한다.

[0839] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 다른 화합물 또는 화합물의 혼합물과 혼합, 캡슐화, 접합 또는 달리 결합될 수 있고; 이러한 화합물은, 예를 들어 리포솜 또는 수용체 표적화 분자를 포함할 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 섭취, 분포 및/또는 흡수를 돕는 1종 이상의 성분과 제형에서 조합될 수 있다.

[0840] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 임의의 다수의 가능한 투약 형태, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질젤, 좌약 및 관장제로 제형화될 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 배지에서 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 솔비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정제를 함유할 수 있다.

[0841] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 제형은 리포솜 제형일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포솜"은 구형 이중층 또는 이중층들에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소수포를 의미한다. 리포솜은 전달될 조성물을 함유하는 친유성 물질 및 수성 내부로부터 형성된 막을 갖는 단일층 또는 다층 소수포이다. 양이온성 리포솜은 음으로 하전된 DNA 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성할 수 있는 양으로 하전된 리포솜이다. pH 민감성 또는 음으로 하전된 리포솜은 그것과의 복합체보다는 DNA를 붙잡는 것으로 여겨진다. 양이온성 리포솜과

비양이온성 리포솜은 둘 다 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 전달하기 위해 사용될 수 있다.

- [0842] 리포솜은 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 리포솜 내로 혼입될 때 전문화된 지질이 없는 리포솜에 비해 향상된 순환 수명을 초래하는 1종 이상의 전문화된 지질을 포함하는 리포솜을 지칭하는 용어인 "입체적으로 안정화된" 리포솜을 포함한다. 입체적으로 안정화된 리포솜의 예는 리포솜의 소수포-형성 지질 부분이 1종 이상의 당지질을 포함하거나 또는 1종 이상의 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티에 의해 유도체화된다. 리포솜 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.
- [0843] 본 개시내용의 제형 및 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수 있다. 약물 제형, 제형 중의 그리고 에멀전 중의 계면활성제의 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 계면활성제 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.
- [0844] 일 실시형태에서, 핵산의 효율적인 전달을 달성하기 위한 다양한 침투 향상제가 포함된다. 세포막을 가로지르는 비친수성 약물의 확산을 돕는 것에 추가로, 침투 향상제는 또한 친유성 약물의 투과성을 향상시킨다. 침투 인핸서는 5가지 넓은 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제, 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다. 침투 향상제 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.
- [0845] 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 현탁액 또는 수 중 또는 비수성 배지 중의 용액, 캡슐, 겔 캡슐, 사체, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 적합한 경구 제형은 대상 안티센스 핵산이 1종 이상의 향상제 계면활성제 및 킬레이터와 함께 투여되는 것을 포함한다. 적합한 계면활성제는, 지방산 및/또는 에스터 또는 이들의 염, 담즙산 및/또는 이들의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 담즙산/염 및 지방산 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다. 또한 침투 향상제, 예를 들어, 지방산/담즙산/염과 조합한 염의 조합물이 적합하다. 예시적인 적합한 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨염이다. 추가 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 침투 향상제는 또한 프로필렌 글리콜, 다이메틸설폭사이드, 트라이에타노이아민, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 2-피롤리돈 및 이들의 유도체, 테트라하이드로프루피릴 알코올 및 아존(AZONE)(상표명)을 포함한다.
- [0846] **T 세포 활성을 조절하는 방법**
- [0847] 본 개시내용은 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포를 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체외에서 일어난다.
- [0848] 일부 경우에, 예를 들어, 표적 T 세포가 $CD8^+$ T 세포인 경우, 다량체 폴리펩타이드는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, $\beta 2$ -미크로글로불린 및 클래스 I MHC 중쇄)를 포함한다. 일부 경우에, 예를 들어, 표적 T 세포가 $CD4^+$ T 세포인 경우, 다량체 폴리펩타이드는 클래스 II MHC 폴리펩타이드(예를 들어, 클래스 II MHC α 쇄; 클래스 II MHC β 쇄)를 포함한다.
- [0849] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 활성화 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 암 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.
- [0850] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스 감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 바이러스 감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적

T 세포의 수를 증가시킨다.

[0851] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드가 저해성 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 다량체와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 저해시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 자기 항원에 존재하는 에피토프에 특이적인 자기-반응성 T 세포이고, 접촉시키는 단계는 자기-반응성 세포의 수를 감소시킨다.

[0852] **치료 방법**

[0853] 본 발명은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 데 효과적인 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 한 가지 이상의 핵산의 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA 분자를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함한다.

[0854] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA 등)을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 다량체 폴리펩타이드는 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 것은 개체에서 질환 또는 장애를 치료할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 치료가 필요한 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0855] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, 다량체 폴리펩타이드는 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다.

[0856] 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA 등)을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 암 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 암 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 암 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 종양 덩어리(예를 들어, 종양 용적)를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 종양 덩어리의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 종양 덩어리에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 종양 덩어리를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 암 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 생존 시간의 증가가 필요한 개체에 대해 1회 이상의 용량이 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여가 없는 개체의 예상되는 생존 시간에 비해 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 3개월 내지 6개월, 6개월 내지 1년, 1년 내지 2년, 2년 내지 5년, 5년 내지 10년 또는 10년 초과만큼 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다.

[0857] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스 감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며,

에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 바이러스 감염 세포에 대한 T 세포의 세포 독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0858] 본 개시내용은 개체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 바이러스 감염된 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 감염된 세포 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 바이러스 감염된 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다.

[0859] 따라서, 본 개시내용은 개체에서 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 병원균-관련 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 병원균 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 병원균 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 병원균 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 바이러스 병원균 수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 병원균 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 병원균은 바이러스, 박테리아, 원생동물 등을 포함한다.

[0860] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해성 폴리펩타이드이며, 다량체 폴리펩타이드는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해한다. 일부 경우에, 에피토프는 자기-에피토프이며, 다량체 폴리펩타이드는 선택적으로 자기-에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 저해한다.

[0861] 본 개시내용은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산을 투여하는 단계를 포함하되, 다량체 폴리펩타이드는 자기 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 다량체 폴리펩타이드는 저해 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 세포수의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때 다량체 폴리펩타이드의 투여 전에, 또는 다량체 폴리펩타이드가 있는 투여의 부재 하에서 개체에서의 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 자기 반응성 T-세포 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 Th2 사이토카인 생성의 감소가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 Th2 사이토카인 생성을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 다량체 폴리펩타이드는 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 개선이 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, 개체에서 자가면역 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는 양이다.

[0862] 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 대상 치료를 수행함에 있어서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 그 자체로서 치료가 필요한 개체에게 투여된다. 다른 예에서, 대상 치료 방법을 수행함에 있어서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산은 치료가 필요한 개체에게 투여 중이다. 따라서, 다른 예에서, 본 개시내용의 한 가지 이상의 핵산, 예를 들어, 본 개

시내용의 하나 이상의 재조합 발현 벡터는 이것이 필요한 개체에게 투여된다.

[0863] 제형

[0864] 적합한 제형은 상기 기재되어 있으며, 여기서 적합한 제형은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며; 일부 예에서, 핵산은 mRNA이다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; b) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 핵산; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은 a) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 재조합 발현 벡터; b) 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 재조합 발현 벡터; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0865] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 상기 기재되어 있다.

[0866] 투약량

[0867] 적합한 투약량은 다양한 임상 인자에 기반하여 담당 의사 또는 다른 자격있는 의료인에 의해 결정될 수 있다. 의학 분야에 잘 공지되어 있는 바와 같이, 임의의 한 명의 환자에 대한 투약량은 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여될 특정 폴리펩타이드 또는 핵산, 환자의 성별, 시간 투여 경로, 일반적 건강상태 및 동시에 투여 중인 다른 약물을 포함하는 다수의 인자에 의존한다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 1 ng/kg 체중 내지 20mg/kg 체중/용량, 예를 들어, 0.1mg/kg 체중 내지 10mg/kg 체중, 예를 들어, 0.5mg/kg 체중 내지 5mg/kg 체중의 양으로 투여될 수 있지만; 그러나, 특히 앞서 언급한 인자를 고려하여 이 범위 미만의 또는 초과 용량이 생각된다. 요법이 연속 주입이라면, 이는 또한 1 μ g 내지 10mg/체중 킬로그램/분의 범위일 수 있다.

[0868] 일부 경우에, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 적합한 용량은 0.01 μ g 내지 100g/체중 kg, 0.1 μ g 내지 10g/체중 kg, 1 μ g 내지 1g/체중 kg, 10 μ g 내지 100mg/체중 kg, 100 μ g 내지 10mg/체중 kg, 또는 100 μ g 내지 1mg/체중 kg이다. 당업자는 체액 또는 조직 내 투여된 제제의 측정된 체류 시간 및 농도에 기반하여 투약에 대한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 성공적인 치료 후에, 환자는 질환 상태의 재발을 방지하기 위한 유지 요법을 받는 것이 바람직할 수 있되, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 0.01 μ g 내지 100g/체중 kg, 0.1 μ g 내지 10g/체중 kg, 1 μ g 내지 1g/체중 kg, 10 μ g 내지 100mg/체중 kg, 100 μ g 내지 10mg/체중 kg, 또는 100 μ g 내지 1mg/체중 kg 범위의 유지 용량으로 투여된다.

[0869] 당업자는 용량 수준이 특정 다량체 폴리펩타이드, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용에 대한 감수성의 함수로서 다를 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 주어진 화합물의 바람직한 투약량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 용이하게 결정 가능하다.

[0870] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여된다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드의 투여 빈도, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 증상의 중증도 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 격주(qow), 주당 1회(qw), 주당 2회(biw), 주당 3회(tiw), 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 격일(qod), 매일(qd), 1일 2회(qid), 또는 1일 3회(tid)로 투여된다.

[0871] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 투여의 지속 기간, 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여되는 시간 기간은 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 환자 반응 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그 이상의 범위의 시간 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

- [0872] 투여 경로
- [0873] 활성제(본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터)는 생체 내 및 생체의 방법을 포함하는 약물 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 방법 및 투여 경로뿐만 아니라 전신 및 국소화된 투여 경로를 이용하여 개체에게 투여된다.
- [0874] 통상적인 및 약제학적으로 허용 가능한 투여 경로는 종양내, 종양 주위, 근육내, 기관내, 두개내, 피하, 진피내, 국소 적용, 정맥내, 동맥내, 직장, 비강, 경구 및 다른 장 및 비경구 투여 경로를 포함한다. 투여 경로는 원한다면 조합될 수 있고, 또는 다량체 폴리펩타이드 및/또는 원하는 효과에 따라 조절될 수 있다. 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 또는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.
- [0875] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 국소로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 종양내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 종양주위로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 두개내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 피하로 투여된다.
- [0876] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 근육내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 국소로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 종양내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 종양주위로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는 두개내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 다량체 폴리펩타이드는 피하로 투여된다.
- [0877] 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 이용 가능한 통상적인 방법 및 전신 또는 국소화된 경로를 포함하는 통상적인 약물의 전달에 적합한 경로를 이용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 의해 상정된 투여 경로는 장, 비경구 또는 흡입 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다.
- [0878] 흡입 투여 이외의 비경구 투여 경로는 국소, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 낭내, 척수내, 흉골내, 종양내, 종양 주위, 및 정맥내 경로, 즉, 소화관을 통하는 것 이외의 임의의 투여 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다. 비경구 투여는 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 전신 또는 국소 전달을 달성하기 위해 수행될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 투여는 전형적으로 약제학적 제제의 침습성 또는 전신으로 흡수된 국소 또는 점막 투여를 수반한다.
- [0879] 치료에 적합한 대상체
- [0880] 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 암이 있는 것으로 진단된 개체, 암에 대해 치료되었지만, 치료에 대한 반응이 없는 개체, 및 암에 대해 치료되고 초기에 반응하였지만, 후속적으로 치료에 대해 난치성이 된 개체를 포함하는, 암이 있는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 감염으로 진단된 개체, 및 감염에 대해 치료되었지만 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는 감염(예를 들어, 병원균, 예컨대 박테리아, 바이러스, 원생동물 등에 의한 감염)을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 박테리아 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 박테리아 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 바이러스 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 바이러스 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 바이러스 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 자가면역 질환을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 자가면역 질환에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 자가면역 질환을 갖는 개체를 포함한다.
- [0881] 실시예
- [0882] 다음의 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시하

며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하는 것으로 의도하지도 또는 이하의 실험이 모든 또는 단지 수행되는 실험이라는 것을 나타내는 것으로 의도되지도 않는다. 사용한 수(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이며, 분자량은 평균분자량이고, 온도는 섭씨이며, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. 표준 약어, 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로염기(들); pl, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); 분, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로염기(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근육내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로) 등이 사용될 수 있다.

[0883] 실시예 1: 변이체 4-1BBL을 이용하는 synTac 폴리펩타이드의 생성 및 특성규명

[0884] synTac 폴리펩타이드를 합성하고 특성규명하였다. 오발부민(OVA)-특이적 T 세포에 대한 활성화에 대해 다음의 synTac 폴리펩타이드를 시험하였다:

[0885] 1) Syn83/51. Syn83/51의 경쇄는 a) OVA T-세포 에피토프; b) 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드의 아미노산 50 내지 254; 및 c) β 2M을 포함하고; Syn83/51의 중쇄는 a) MHC 중쇄; 및 b) Ig Fc를 포함한다.

[0886] 2) Syn239/345. Syn239/345의 경쇄는 a) OVA T-세포 에피토프; b) 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드의 아미노산 80 내지 254의 삼량체; 및 c) β 2M을 포함하고; Syn239/345의 중쇄는 a) MHC 중쇄; 및 b) IgG2a Fc를 포함한다.

[0887] 3) Syn341/348. Syn341/348의 경쇄는 a) OVA T-세포 에피토프; b) 야생형 4-1BBL의 삼량체; 및 c) β 2M을 포함하고; Syn239/345의 중쇄는 a) MHC 중쇄; 및 b) IgG2a Fc를 포함한다. Syn341/348에서, 4-1BBL 삼량체의 제1 단위는 야생형 4-1BBL의 아미노산 50 내지 254를 포함하고; 4-1BBL 삼량체의 제2 및 제3 단위는 야생형 4-1BBL의 아미노산 80 내지 254를 포함한다.

[0888] 4) Syn341/349. Syn341/349의 경쇄는 OVA T-세포 에피토프; b) 제1 단위와 제2 단위 사이에 그리고 삼량체의 제2 단위와 제3 단위 사이에 링커를 갖는, 삼량체의 각각의 단위에서 K127A 치환을 포함하는 4-1BBL의 아미노산 80 내지 254의 삼량체; 및 c) β 2M을 포함하고; 그리고 Syn239/345의 중쇄는 a) MHC 중쇄; 및 b) IgG2a Fc를 포함한다.

[0889] 얻어진 synTac 이형이량체를 0, 1, 3, 17, 10.01, 31.65 및 100nM synTac의 농도로 3일 또는 5일 동안 오발부민 특이적 T 세포와 함께 시험관내에서 배양시켰다. 대조군은: a) 배지 단독; b) 포볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA) 및 이오노포어 A23187; 및 c) 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체를 포함하였다.

[0890] 3일 후에 그리고 5일 후에, 배양 배지 내 IFN- γ , IL-2, IL-6, TNF, IL-10, IL-17A 및 IL-4 의 농도를 결정하였다. 추가로, OVA-특이적 T 세포의 생존도, 및 OVA-특이적 T 세포의 증식을 결정하였다.

[0891] 데이터는 도 14 내지 도 22에 도시된다.

[0892] 도 14 내지 도 22에 나타내는 바와 같이, Syn 341/349는 IL-2(세포 적합 사이토카인)의 생성을 유도하고; 세포 독성 사이토카인 TNF α 및 IFN- γ 의 생성을 유도하며; 그리고 또한 에피토프-특이적 T 세포의 증식을 유도하고 생존도를 향상시킨다.

[0893] 실시예 2: CHO 세포에서 synTac의 생성

[0894] 야생형(wt) 4-1BBL을 포함하거나, 또는 도 23에 제시된 바와 같은 아미노산 치환을 갖는 4-1BBL을 포함하는 synTac를 CHO 세포에서 일시적으로 발현시켰다. 생성된 synTac의 양을 결정하였다. 생성된 양을 도 23에 제공한다.

[0895] 실시예 3: 4-1BBL synTac의 생체내 효과

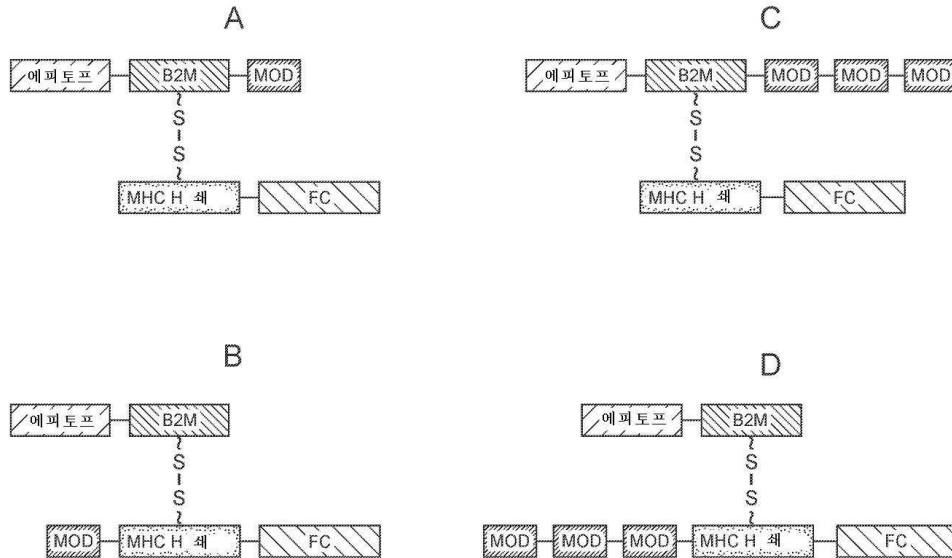
[0896] 옆구리에 생착된 HPV⁺ TC-1 폐 암종을 보유하는 마우스에 복강내(IP) 주사에 의해 인유두종 바이러스(HPV) E7 항원 펩타이드 및 본 개시내용의 4-1BBL K127A 변이체(도 24에서 "CUE:4-1BBL(K127A)"로서 지칭)를 포함하는 synTac를 5mg/kg으로 투여하였다. 대조군으로서, 동일한 종양을 보유하는 마우스에 인산염 완충 식염수(PBS)를 투여하였다. 도 24에 나타내는 바와 같이, 종양 용적은 PBS로 치료한 마우스에 비해, CUE:4-1BBL(K127A)로 치료한 마우스에서 감소되었다.

[0897] 본 발명은 이의 특정 실시형태를 참고로 하여 기재하였지만, 본 발명의 진정한 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변화가 만들어질 수 있고, 동등물이 치환될 수 있다는 것은 당업자에 의해 이해되어야 한다. 추가로, 본 발명의 목적, 정신 및 범주에 대해 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 적합

화시키기 위한 다수의 변형이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 명세서에 첨부하는 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2a

4-1-BBL
 호모 사피엔스
 젠뱅크 NP_003802
 세포질 도메인 = 1-25
 막관통 도메인 = 26-48
 엑토도메인 = 49-254
 TNF 상동체 도메인 = 80-254, 81-254, 또는 80-246

```

1 MEYASDASLD PEAPWPPAPR ARACRVLPWA LVAGLLLLLL LAAACAVFLA CPWAVSGARA
61 SPGSAASPRL REGPELSPDD PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 4)
    
```

도면2b

K127

```

81 PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYAEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 5)
    
```

도면2c

K127

```

81 PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYAEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 6)
    
```

도면2d

Q227

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWXLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 7)

```

도면2e

M91

```

81          PAGLLDLRQG XFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 8)

```

도면2f

F92

```

81          PAGLLDLRQG MXAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 9)

```

도면2g

Q94

```

81          PAGLLDLRQG MFAXLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 10)

```

도면2h

L95

```

81          PAGLLDLRQG MFAQXVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 11)

```

도면2i

V96

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLXAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 12)

```

도면2j

Q98

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAXNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 13)

```

도면2k

N99

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQXV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 14)

```

도면2l

V100

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNX LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 15)

```

도면2m

L101

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV XLLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 16)

```

도면2n

L102

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LXIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 17)

```

도면2o

II03

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLXDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 18)

```

도면2p

D104

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIXGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 19)

```

도면2q

G105

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDXPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 20)

```

도면2r

P106

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGXLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 21)

```

도면2s

L107

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPXSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 22)

```

도면2t

S108

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLXWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 23)

```

도면2u

W109

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSXY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 24)

```

도면2v

Y110

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWX SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 25)

```

도면2w

S111

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY XDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 26)

```

도면2x

D112

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SXPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 27)

```


도면2y

P113

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDXGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 28)

```

도면2z

G114

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPXLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 29)

```

도면2aa

L115

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGXAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 30)

```

도면2bb

G117

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAXVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 31)

```

도면2cc

V118

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGXSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 32)

```

도면2dd

S119

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVXL
121 TGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 33)

```

도면2ee

L120

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSX
121 TGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 34)

```

도면2ff

T121

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 XGGLSYKEDT KELVVAAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 35)

```

도면2gg

G122

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TXGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 36)

```

도면2hh

G123

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGXLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 37)

```

도면2ii

L124

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGXSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 38)

```

도면2jj

S125

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLXYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 39)

```

도면2kk

Y126

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSXKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 40)

```

도면2ll

E128

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKXDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 41)

```

도면2mm

D129

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEXT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 42)

```

도면2nn

T130

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDX KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 43)

```

도면2oo

K131

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT XELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 44)

```

도면2pp

E132

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KXELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 45)

```

도면2qq

F144

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVXFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 46)

```

도면2rr

F145

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFXLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 47)

```

도면2ss

Q146

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFXLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 48)

```

도면2tt

L147

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQXELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 49)

```

도면2uu

E148

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQXLR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 50)

```

도면2vv

L149

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLEXR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 51)

```

도면2ww

R150

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELX RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 52)

```

도면2xx

R151

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR XVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 53)

```

도면2yy

V152

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR XVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 54)

```

도면2zz

V153

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVXAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 55)

```

도면2aaa

G155

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAXEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 56)

```

도면2bbb

E156

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGXGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 57)

```

도면2ccc

G157

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGXSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 58)

```


도면2ddd

S158

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGXS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 59)

```

도면2eee

D184

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVXLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 60)

```

도면2fff

L185

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDXPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 61)

```

도면2ggg

P186

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLXPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 62)

```

도면2hhh

P187

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPXS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 63)

```

도면2iii

S189

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASX EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 64)

```

도면2jjj

S190

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASX EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 65)

```

도면2kkk

E191

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS XARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 66)

```

도면2lll

R193

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EAXARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 67)

```

도면2mmm

N194

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARXARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 68)

```

도면2nnn

S195

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSXARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 69)

```

도면2ooo

F197

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAXGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 70)

```

도면2ppp

Q210

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGX RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 71)

```

도면2qqq

R211

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ XLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 72)

```

도면2rrr

L212

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RXGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 73)

```

도면2sss

G213

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLXVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 74)

```

도면2ttt

V214

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGXVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 75)

```

도면2uuu

H215

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVXHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 76)

```

도면2vvv

L216

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHXXHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 77)

```

도면2www

H217

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLXTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 78)

```

도면2xxx

T218

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHXEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE      (서열번호 79)

```

도면2yyy

E219

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHHTXA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 80)

```

도면2zzz

R221

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHHTEA XARHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 81)

```

도면2ab

AAAA

R223

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHHTEA RAXHAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 82)

```

BBBB

H224

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHHTEA RARXAWQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 83)

```

도면2ce

CCCC

W226

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHHTEA RARHAXQLTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 84)

```

DDDD

L228

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHHTEA RARHAWQXTQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 85)

```

EEEE

T229

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHHTEA RARHAWQLXQ GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 86)

```


도면2fi

FFFF
Q230

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTX GATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 87)

```

GGGG
G231

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ XATVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 88)

```

HHHH
T233

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GAXVLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 89)

```

IIII
V234

```

81          PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL
121 TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
181 LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVLHTEA RARHAWQLTQ GATXLGLFRV
241 TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 90)

```

도면3

호모 사피엔스
4-1BB

```

1 mgnsccyniva tlllvlnfer trslqdpccn cpagtfcddn nqicspcpp nsfssaggqr
61 tcdicrqckg vfrtrkecss tsnaecdctp gfhclgagcs mceqdcckggq eltkkgckdc
121 cftgndqkr gicrpwtncs ldgksvlng tkerdvvcgp spadlspgas svtpapare
181 pghspqiisf flaltstall flfflflrf svvkrgrkkl lyifkqpfmr pvqttqeedg
241 cscrfpeeee ggcel (서열번호 91)

```

도면4a

젠뱅크 3S7G_A
호모 사피엔스 IgG1 Fc (서열번호 92)
227 aa

```
1 dkthtccppcp apellggpsv flfppkpkdt lmsrtpevt cvvvdvshed pevkfnwyvd
61 gvevhnaktk preeqynsty rvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkappa piektiskak
121 gqprepqvyt lppsrdehltk nqvshtclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds
181 dgsfflyskl tvdksrwqqg nvfscsvmhe alnhhytqks lslspgk
```

젠뱅크 AAN76044
호모 사피엔스 IgG2 Fc (아미노산 99-325) (서열번호 93)
227 aa

```
1 stkgpsvfpl apcsrstses taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsqvh tfpavlqssg
61 lyslssvvtv pssnfgtqty tcnvdhkpsn tkvdktkverk ccvecppcpa ppvagpsvfl
121 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vqfnwyvdgv evhnaktkpr eeqfnstfrv
181 vsvltvvhq d wlngkeykck vsnkglpapi ektisktkgq prepqvytlp psreemtknq
241 vshtclvkgf ypsdiavewe sngqpennyk ttpmldsdg sfflyskltv dksrwqqgnv
301 fscsvmheal hnhytqksls lspgk
```

젠뱅크 AAW65947
호모 사피엔스 IgG3 Fc (아미노산 19-246) (서열번호 94)
238 aa

```
1 hkpsntkvdk rvelktplgd thtccppcpa pellggpsvf lfppkpkdtl msrtpevtc
61 vvvdvshedp evkfnwyvdg vevhnaktk preeqynstyrv svsvltvlh qdwlngkeyk
121 kvsnkalpap iektiskakg qprepvytl ppsrdeltkn qvshclvkg fypsdiavew
181 esngqpenny kttppvlds gsfflysklt vdksrwqqgn vscsvmhea lnhhytqksl
241 slspgk
```

도면4b

젠뱅크 AAA52770
호모 사피엔스 IgD Fc (아미노산 162-383) (서열번호 95)
222 aa

```
1 ptkapdvfpi isgcrhpkdn spvvlaclit gyhptsvtvt wymgtqsqpq rtfpeiqrdd
61 syymtssqls tplqqwrqge ykcvvqhtas kskkeifrwf espkaqassv ptaqpqaegs
121 lakattapat trntgrggee kkekekeeeq eeretktpec pshtqplgvy lltpavqdlw
181 lrdkatftcf vvgldkdah ltewagkvp tggveeglle rhsngsqsqh srltlprslw
241 nagtsvtctl nhpslppqrl malrepaaqa pvklslnlla ssdppeaasw llcevsqfsg
301 pnillmwled qrevntsgfa parppppqrs ttfwawsvlr vpappspqpa tytcvvshed
361 srlilnasrs levsyvtahg pmk
```

젠뱅크 0308221A
호모 사피엔스 IgM Fc (서열번호 96)
276 aa

```
1 vtstltikzs dwlgesmftc rvdhrgltfq qnassmcpvd qdtairvfai ppsfasiflt
61 kstklhtclvt dltybsvti swtreengav kthtnisesh pnatfsavge asicedbdws
121 gerftctvth tdlpsplkqt isrpkgvalh rpbvylppa rzzlnlresa titclvtgfs
181 padvfvevmq rgeplspqky vtsapmpepq apgryfahsi ltvseeewnt ggtytcvvah
241 ealpnrvter tvdkstgkpt lynvslvmsd tagtcy
```

도면4c

젠뱅크 P01876
호모 사피엔스 IgA Fc (아미노산 120-353) (서열번호 97)
234 aa

```

1 asptspkvfp lslcstqpdg nvviaclvqg ffpqgeplsvt wsesgggvta rnfppsqdas
61 gdlyttssql tlpatqclag ksvtchvkhy tnpsqdvtp cpvpstpptp spstpptpsp
121 scchprlslh rpaledlllg seanltctlt glrdasgvtf twtpssgksa vqgpperdlc
181 gcysvssvlp gcaepwnhkg tftctaaype sktpltatls ksgntfrpev hllpppseel
241 alnelvtltc largfspkdv lvrwlqgsge lprekyltwa srqepsqgtt tfavtsilrv
301 aaedwkkgdt fscmvgheal plaftqktid rlagkpthvn vsvvmaevdg tcy

```

젠뱅크 1F6A_B
호모 사피엔스 IgE Fc (아미노산 6-222) (서열번호 98)
212 aa

```

1 adpcdsnprg vsaylsrsp fdlfirkst itclvvdlap skgtvnltws rasgkpvnhs
61 trkeekgrng tltvtstlpv gtrdwieget yqcrvthphl pralmrsttk tsgpraapev
121 yafatpewpg srdkrtlacl iqnfmpedis vqwlhnevql pdarhsttqp rktkgsqgffv
181 fsrlevtrae weqkdeficr avheaaspsq tvgravsvnp gk

```

젠뱅크 P01861
호모 사피엔스 IgG4 Fc (아미노산 100-327) (서열번호 99)
228 aa

```

1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsqaltsgv htfpavlgss
61 glyslssvvt vpssslgtkt ytcnvdhkps ntkvdkrves kyggpcpscp afefflgpsv
121 flfppkpkdt lmsrtpevt cvvvdvsqgd pevqfnwyvd gvevhnakt preeqfnsty
181 rvvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkglps siektiskak gqprepqvvt lppsgeemtk
241 ngvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds dgsfflysr l tvdksrwqeg
301 nvfscsvmhe alnhhytqks lsllslgk

```

도면5a

호모 사피엔스
젠뱅크 NP_001229687
HLA-A
아미노산 25-365

```

1 mavmaprtll lllsgalalt qtwagshsmr yfftsvsrpg rgeprfiavg yvddtqfvr
61 dsdaasqkme prapwieqeg peywdqetn mkahsqtdra nlgtlrqyyn qsedgshti
121 imygcdvpgd grflrgyrqd aydgkdyial nedlrswtaa dmaaqitkrk weavhaaeqr
181 rvylegrcvd glrrylengk etlqrtppk thmthhpisd heatlrcwal gfypaeitlt
241 wqrddgedtq dtelvetrpa gdgtfkwaa vvpvsgeeqr ytchvqhegl pkpltlrwe
301 ssqptipivg iiaglvllga vitgavvaav mwrkssdrk ggsytqaass dsaggsdvs
361 tackv

```

(서열번호 100)

도면5b

호모 사피엔스
젠뱅크 NP_005505
HLA-B
아미노산 25-362

```

1 mlvmaprtvl lllsaalalt etwagshsmr yfytsvsrpg rgeprfisvg yvddtqfvr
61 dsdaaspre prapwieqeg peywdntqi ykaqaqtdre slrnlrgyyn qseagshtlq
121 smygcdvpgd grllrghdgy aydgkdyial nedlrswtaa dtaaqitqrk weaareaeqr
181 raylegecve wlrrylengk dkleradppk thvthhpisd heatlrcwal gfypaeitlt
241 wqrddgedtq dtelvetrpa gdrftkwaa vvpvsgeeqr ytchvqhegl pkpltlrwe
301 ssqstvipivg ivaglavlav vvigavvaav mcrrkssggk ggsysqaacs dsaggsdvs
361 ta

```

(서열번호 101)

도면8

CD80 (B7-1) 엑토도메인

vihvtk evkevatlsc ghnvsveela
qtriywqkek kmvltmmsgd mniwpeyknr tifditnnls ivilalrpsd egtyecvvlk
yekdafkreh laevtlsvka dfptpsisdf eiptsnirri icstsggfpe phlswleng
elnainttvs qdpetelyav sskldfnmtt nhsfmcliky ghrlrvnqtfn wnttkqehfp
dn (서열번호 110)

도면9

호모 사피엔스

ICOS-L

젠뱅크 NP_056074

아미노산 19-302

1 mrlgspgllf llfsslradt qekevramvg sdvelscacp egsrfdlndv yvywqtsek
61 ttvtyhipqn sslenvdsry rnralmspag mlrgdfslrl fnvtpqdeqk fhclvlsqsl
121 gfqevlsvev tlhvaanfsv pvvsaphsps qdeltftcts ingyprpnvy winktdnsl
181 dgalqndtvf lnmrglydvv svlriartps vnigccienv llqqnlvtvgs qtgndigerd
241 kitenpvstg eknaatwsil avlcillvva vaigwvcrdr clqhsyagaw avspeteltg
301 hv

(서열번호 111)

도면10

호모 사피엔스

젠뱅크 NP_003317

OX4L

1 mervqpleen vgaarprfe rnklllvasv igglglllcf tyiclhfsal qvshrypriq
61 sikvqfteyk kekqfildsq kedeimkvqn nsviincdgf ylislkgyfs qevnislhyy
121 kdeepflqk kvrsvnsmlv asltkydkvy lnvttndtsl ddfhvnggel ilihqnpgef
181 cvl

(서열번호 112)

도면11

호모 사피엔스

젠뱅크 NP_079515

PD-L2

아미노산 20-273

1 miflllmlsl elqlhqiaal fttvtpkely iiehgsnvtl ecnfdtgshv nlgaitaslq
61 kvendtsphr eratllleql plgkasfhip qvqvrdeggy qciiiygvaw dykyltlkvk
121 asyrkinthi lkvpetdeve ltcqatgypl aevswpnvsv pantsshrtp eglyqvtsvl
181 rlkpppggrnf scvfwnthvr eltlasidlg sqmepthpt wllhifipfc iiafifiatv
241 ialrkqlcqk lysskdttkr pvtttkrevn sai

(서열번호 113)

도면12

호모 사피엔스

젠뱅크 NP_787058

CD86 (B7-2)

아미노산 31-329

1 mdpqctmgls nilfvmafl sgaaplkiqa yfnetadlpc qfansqnqsl selvvfwqdg
61 enlvlnveyl gkekfdsvhs kymgrtsfds dswtlrlhnl qikdkglyqc iihhkkptgm
121 irihgmnsel svlanfsqpe ivpisniten vyinltcssi hgypepkms vllrtknsti
181 eydgimqksq dnvteydvsv islsvsfpdv tsnmtdfcil etdktrllss pfsieleddp
241 pppdhipwit avlptviicv mvfcililkw kkkkrprnsy kcgntntmere eseqtkkrek
301 ihipersdea qrvfksskts scdksdtcf

(서열번호 114)

도면13

Fas 리간드 (FasL)
호모 사피엔스
젠뱅크 NP_000630
아미노산 1-281

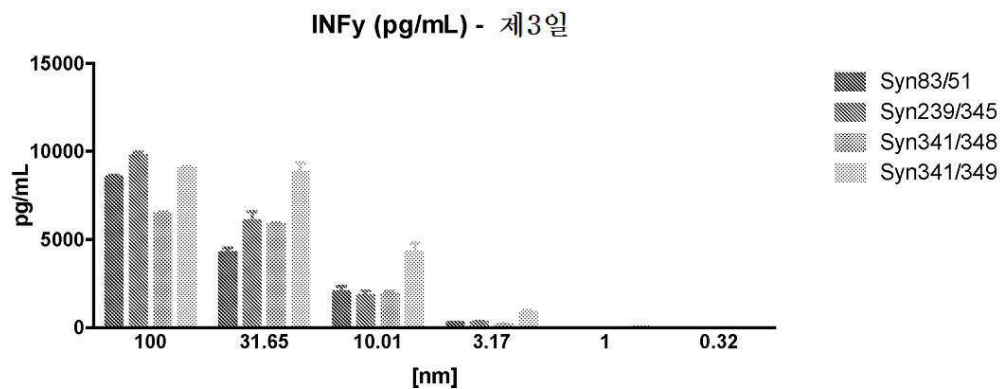
```

1  mqqpfnyyp  qiywvdssas  spwappgtvl  pcptsvprp  gqrrpppppp  ppplpppppp
61  pplpplplpp  lkkrgnhstg  lcllvffmv  lvalvglgg  mfqlfhlqke  laelrestsq
121 mhtasslekq  ighpspppek  kelrkvahlt  gksnsrsmpl  ewedtygivl  lsgvkykkgg
181 lvinetglyf  vyskvyfrgq  scnnlplshk  vymrnsryp  dlvmmegkmm  sycttgqmw
241 rssylgavfn  ltsadhlyvn  vselslvnfe  esqtffglyk  l
    
```

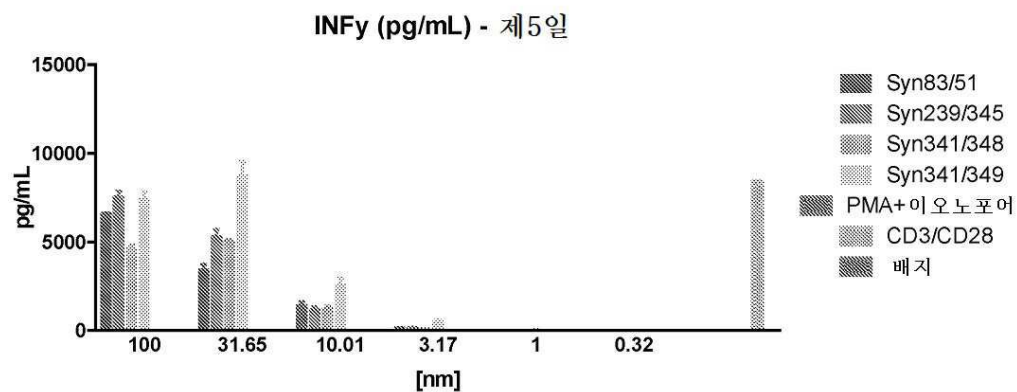
(서열번호 115)

도면14

A

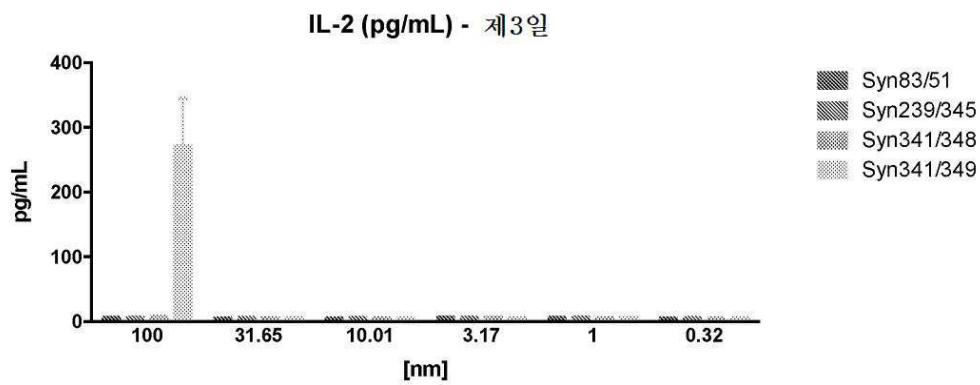


B

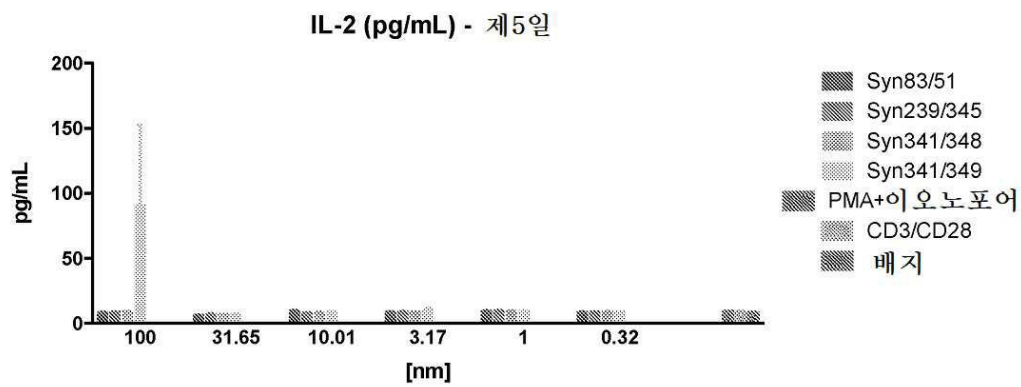


도면15

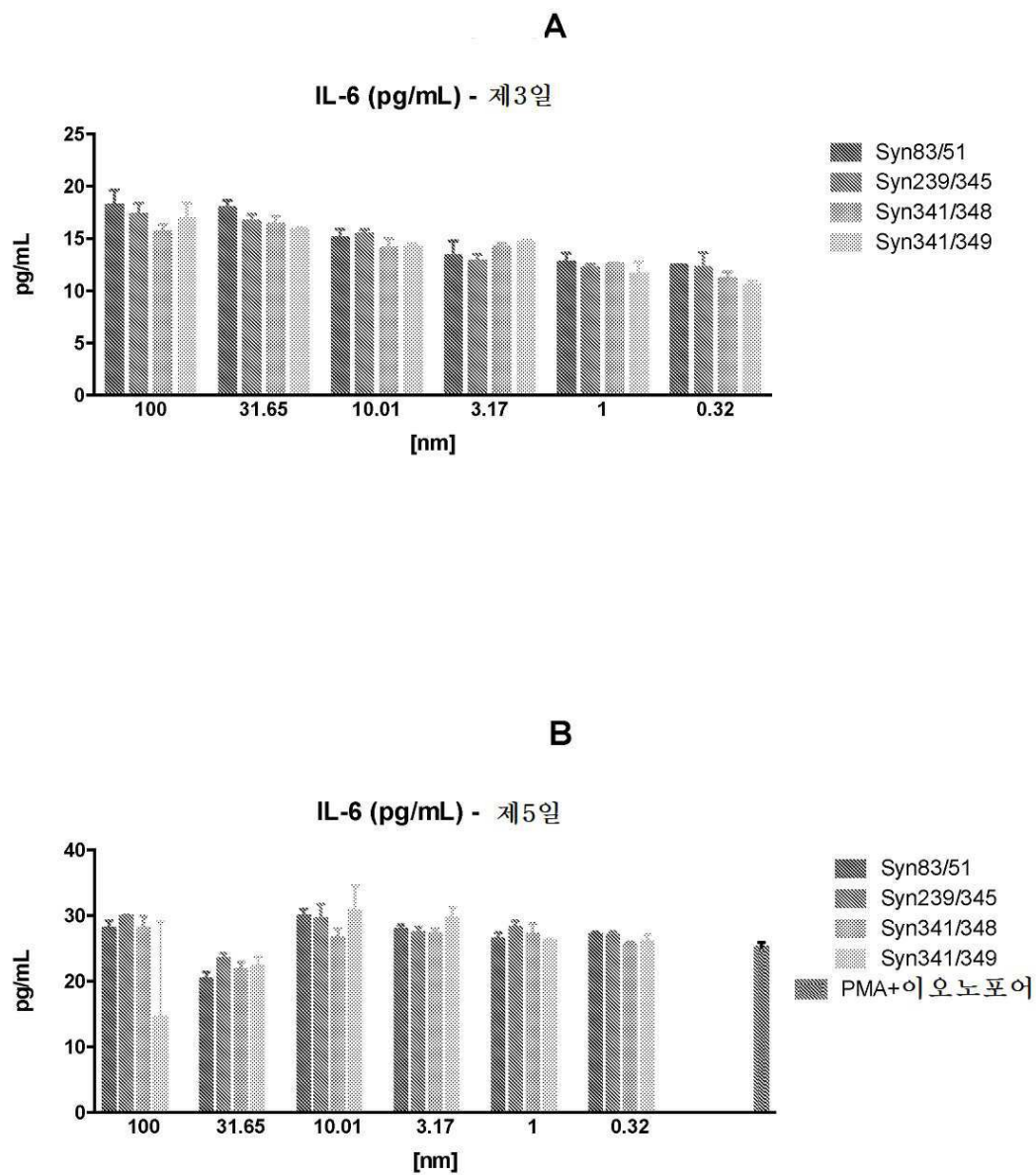
A



B

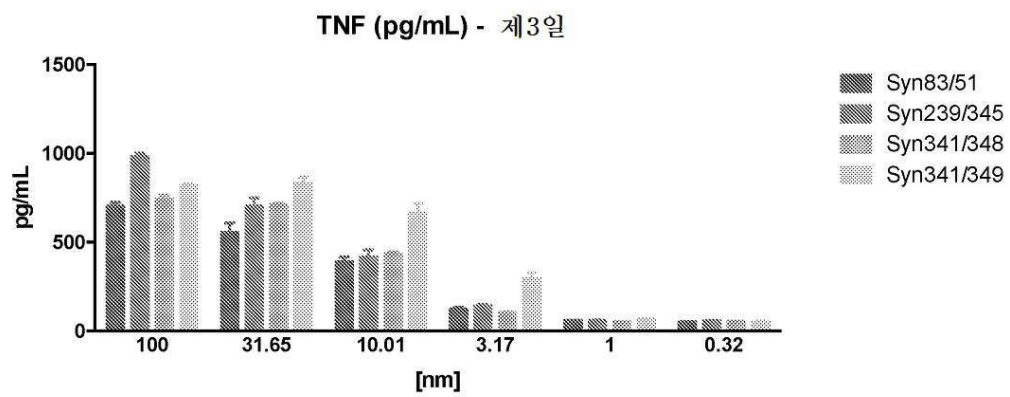


도면16

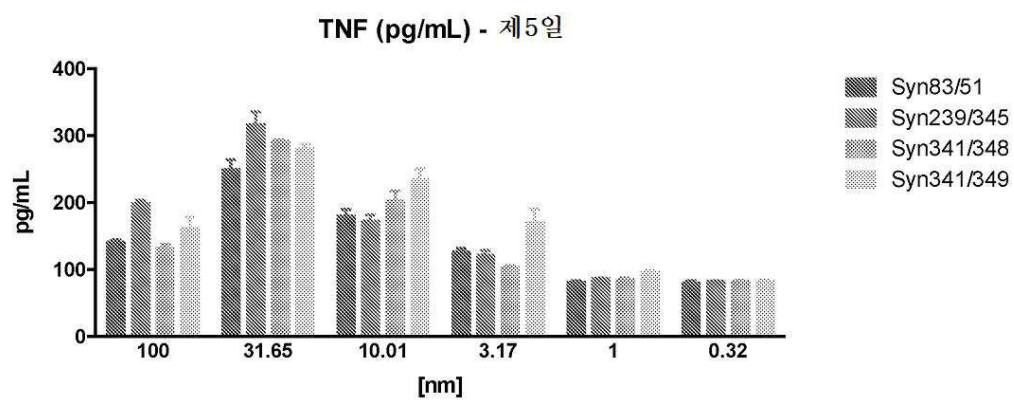


도면17

A

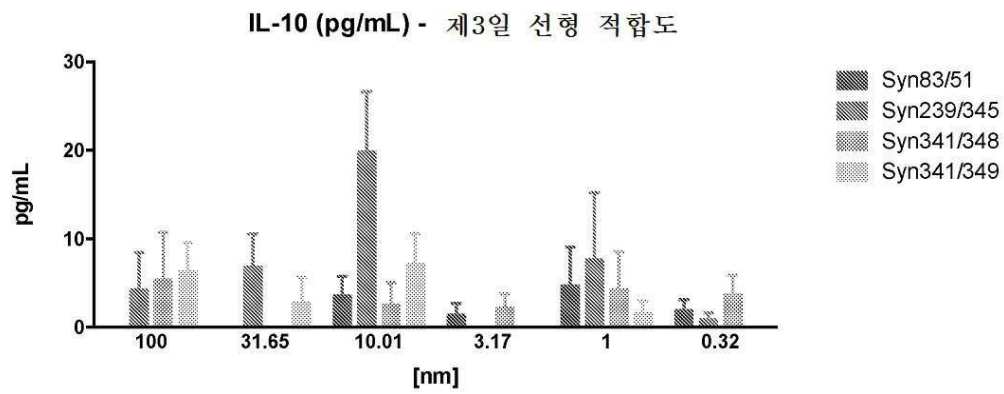


B

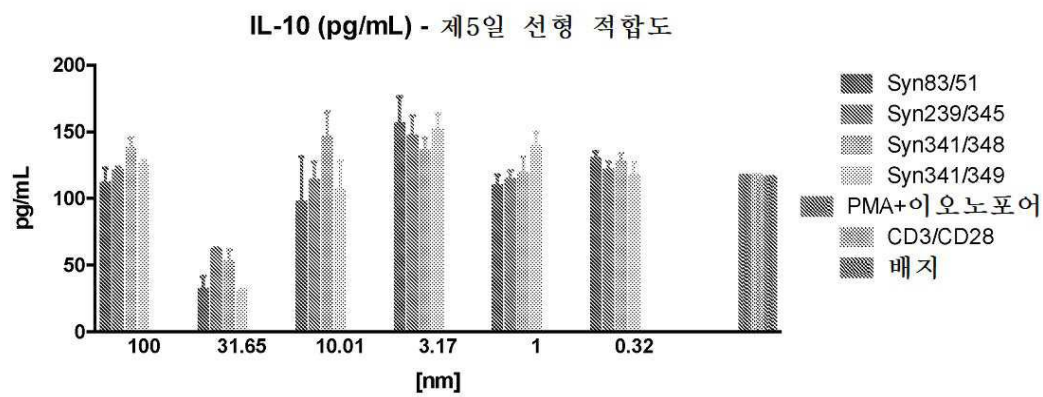


도면18

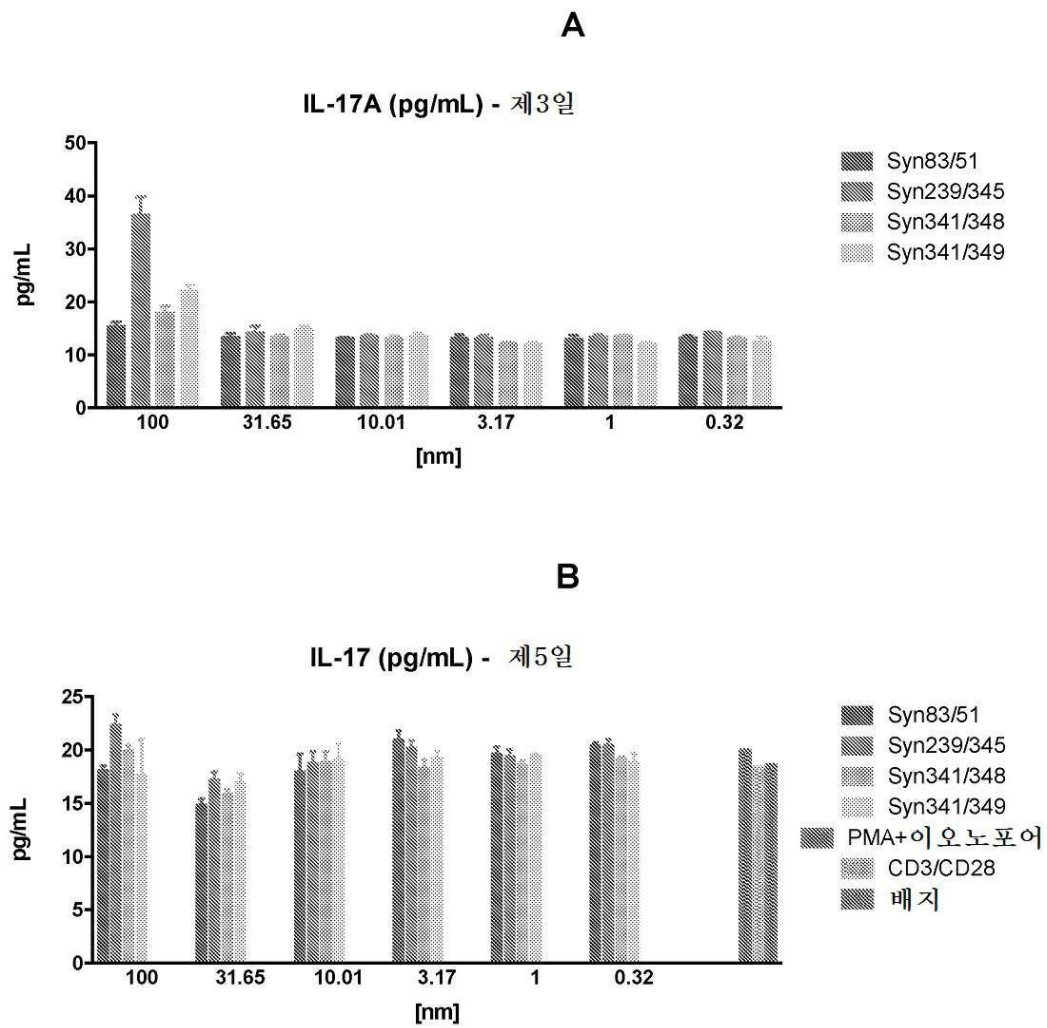
A



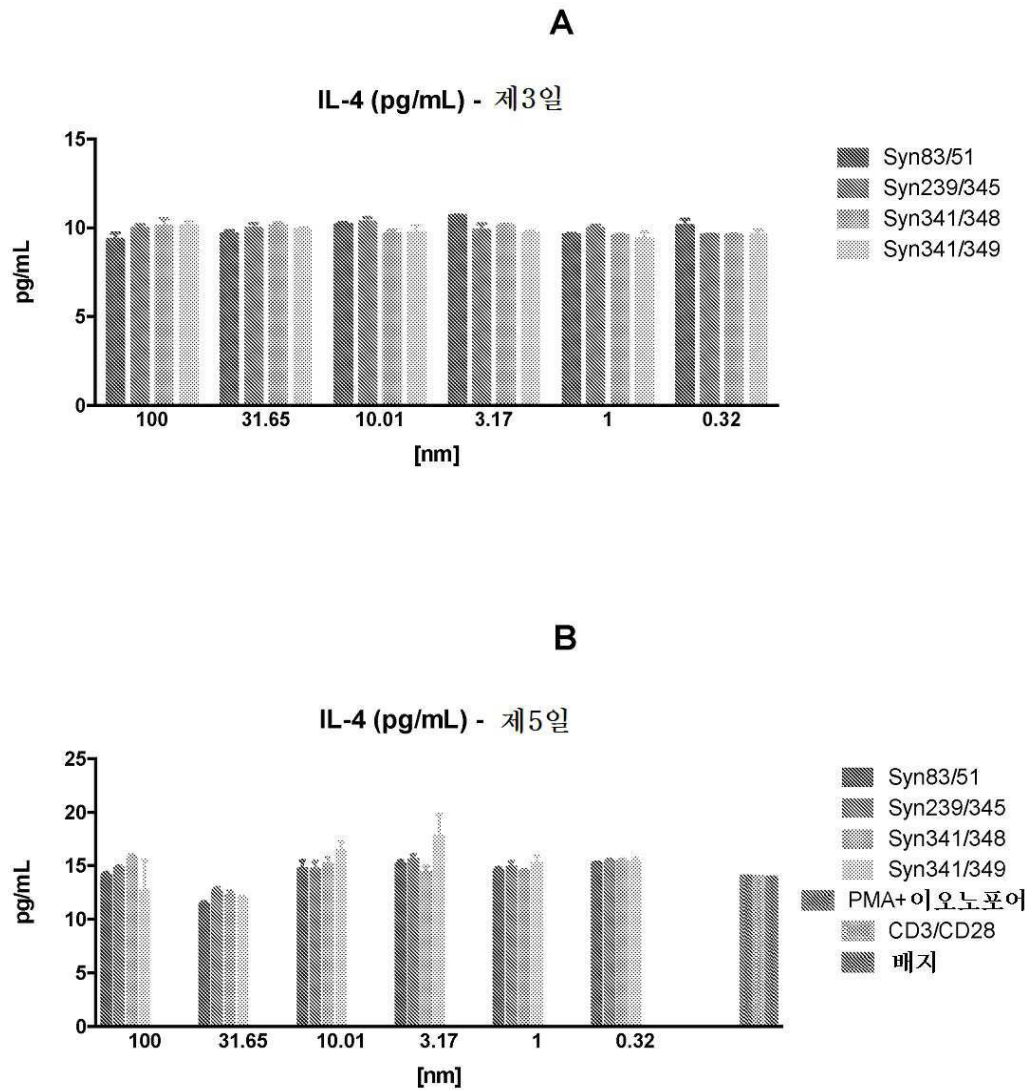
B



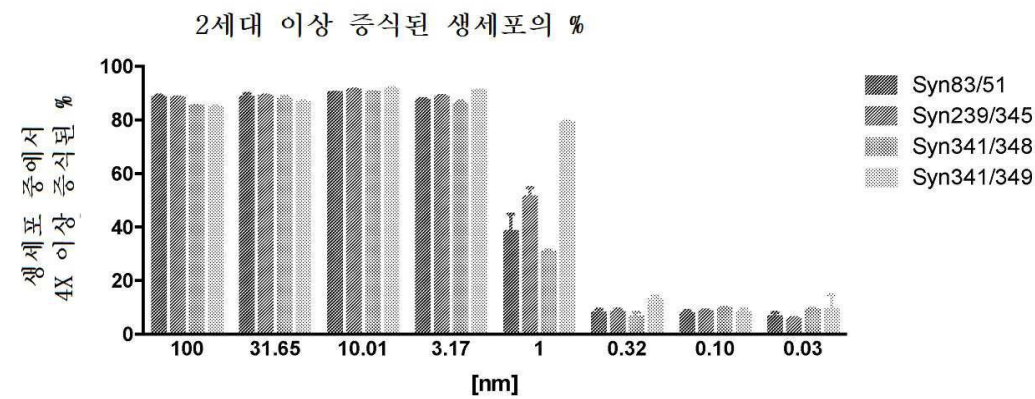
도면19



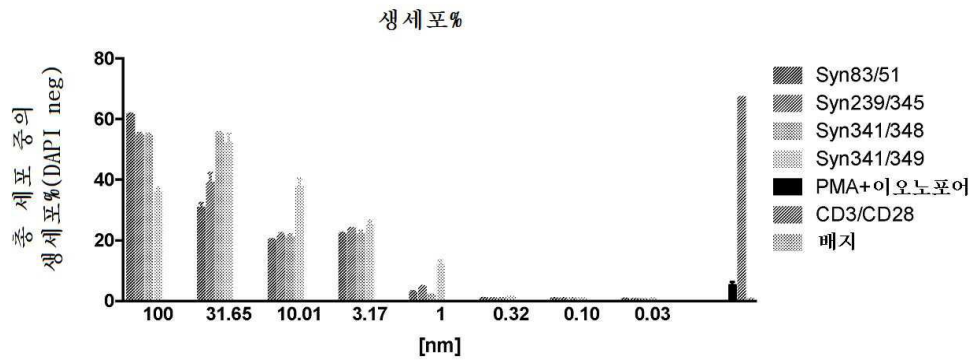
도면20



도면21



도면22



도면23a

4-1BBL 변이체	발현 수준 mg/L	발현 수준 mg/L	야생형에 대한 배수
M91A	105.9	115.9	14
F92A	48.9	41.6	5.8
Q94A	13.8	23.1	2.3
L95A	81.8	63.3	9.2
V96A	16.2	24.4	2.6
Q98A	43.0	43.0	5.5
N99A	35.3	53.3	5.6
V100A	37.6	42.6	5.1
L101A	137.8	203.2	21.7
L102A	148.0	184.4	21.2
I103A	48.0	68.0	7.4
D104A	70.5	65.1	3.9
G105A	23.8	37.6	2.6
P106A	81.2	66.0	9.4
L107A	13.8	13.4	1.7
S108A	66.2	72.1	8.8
W109A	15.6	30.8	2.9
Y110A	107.0	110.1	13.8
S111A	104.0	109.0	13.6
D112A	28.0	32.1	3.8
P113A	60.1	60.4	7.7
G114A	94.8	81.7	3.9
L115A	23.0	26.4	3.1
G117A	4.4	12.5	
V118A	4.2	5.3	
S119A	4.6	5.6	
L120A	4.6	4.6	
T121A	4.9	6.3	
G122A	9.8	9.5	
G123A	2.5	10.4	
L124A	3.1	8.5	
S125A	8.9	8.3	
Y126A	2.3	0.6	
E128A	6.1	14.6	
D129A	2.2	0.0	

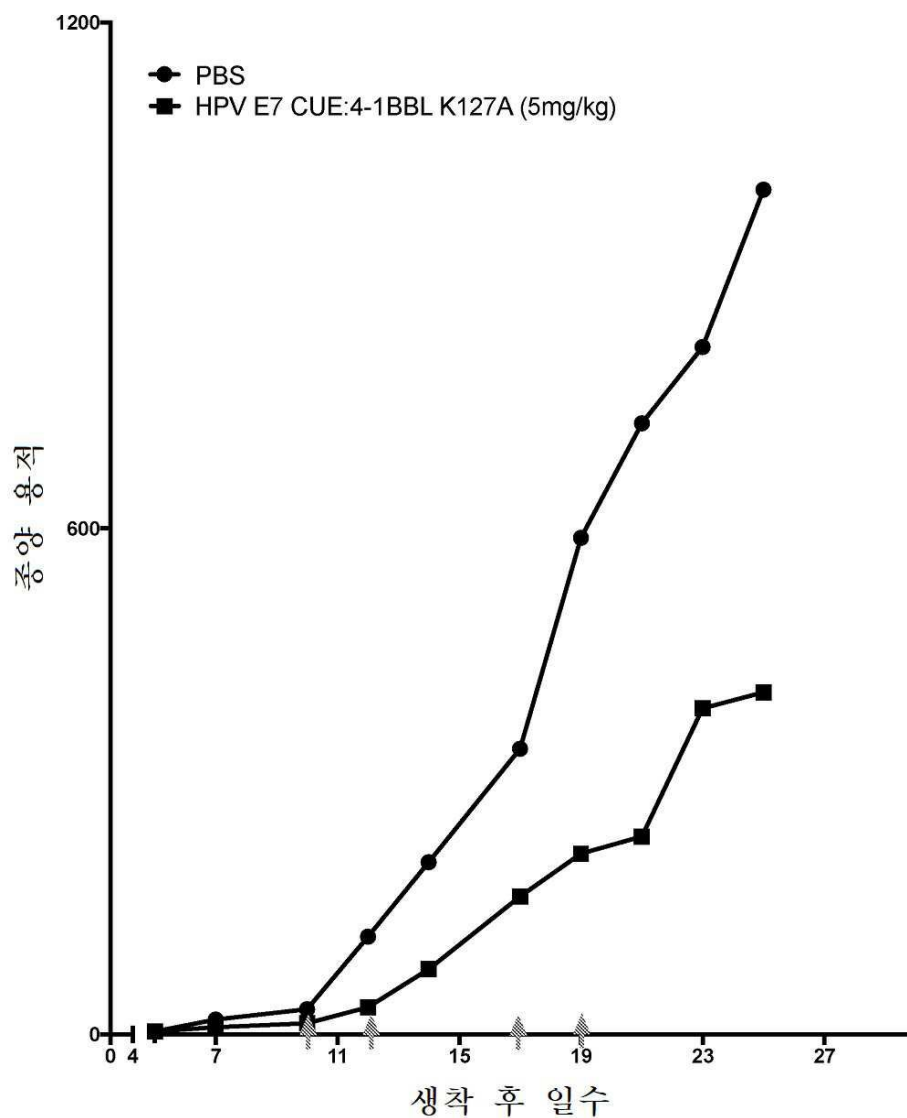
도면23b

4-1BBL 변이체	발현 수준 mg/L	발현 수준 mg/L	야생형에 대한 배수
T130A	1.9	2.6	
K131A	7.0	15.3	
E132A	2.3	6.8	
F144A	1.5	0.0	
F145A	8.2	6.3	
Q146A	5.7	10.5	
L147A	10.3	16.8	
E148A	5.7	4.4	
L149A	9.9	12.9	
R150A	10.3	4.7	
R151A	1.8	0.0	
V152A	2.9	6.7	
V153A	3.7	7.9	
G155A	6.9	13.1	
E156A	4.3	4.0	
G157A	12.3	18.7	
S158A	6.7	6.3	
D184A	3.6	5.0	
L185A	2.2	0.0	
P186A	4.3	2.2	
P187A	2.9	0.0	
S189A	3.8	6.1	
S190A	2.4	3.1	
E191A	1.8	4.1	
R193A	6.6	7.5	
N194A	4.3	0.1	
S195A	3.2	1.6	
F197A	3.1	6.5	
Q210A	5.1	3.9	
R211A	1.6	3.5	
L212A	2.0	9.8	
G213A	5.0	2.9	
V214A	2.7	7.5	
H215A	3.3	2.4	
L216A	3.4	10.2	

도면23c

4-1BBL 변이체	발현 수준 mg/L	발현 수준 mg/L	야생형에 대한 배수
H217A	8.6	3.2	
T218A	6.6	9.9	
E219A	2.8	5.2	
R221A	3.3	8.7	
R223A	6.2	9.7	
H224A	4.1	6.0	
W226A	1.9	0.0	
L228A	3.1	0.0	
T229A	6.0	7.8	
Q230A	2.7	4.7	
G231A	1.9	2.4	
T233A	1.8	0.0	
V234A	1.9	0.0	
wt	3.8	11.9	

도면24



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Seidel III, Ronald D

Chaparro, Rodolfo

<120> T-CELL MODULATORY MULTIMERIC POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE
THEREOF

<130> CUEB-102WO

<140> PCT/US2017/020480

<141> 2017-03-02

<150> 62/303,268

<151> 2016-03-03

<160> 152

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 1

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

 20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

 35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

 50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

 85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 2

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 2

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15

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

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95
Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
100 105 110
Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125
Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

<210> 3

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 3

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val

50 55 60

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala

165

<210> 4

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro

1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val

20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe

35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser

50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp

65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

100 105 110

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

115 120 125

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

225 230 235 240
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

245 250
 <210> 5
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(47)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a lysine
 <400> 5

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15

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

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 6

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 6

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Ala Glu

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170
<210> 7
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (147)..(147)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a glutamine
<400> 7
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

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

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

Ala Trp Xaa Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 8

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a methionine

<400> 8

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Xaa Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 9

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a phenylalanine

<400> 9

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Xaa Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 10

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (14)..(14)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a glutamine

<400> 10

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Xaa Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 11

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a leucine

<400> 11

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Xaa Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 12

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a valine

<400> 12

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Xaa

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 13

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a glutamine

<400> 13

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Xaa Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 14

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a asparagine

<400> 14

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Xaa Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 15

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a valine

<400> 15

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Xaa Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 16

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a leucine

<400> 16

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 17

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(22)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a leucine

<400> 17

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Xaa Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 18

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222>

> (23)..(23)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a isoleucine

<400> 18

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Xaa Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 19

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a aspartic acid

<400> 19

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Xaa Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 20

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a glycine

<400> 20

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Xaa Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 21

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a proline

<400> 21

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Xaa Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 22

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a leucine

<400> 22

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Xaa Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 23

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (28)..(28)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a serine

<400> 23

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Xaa Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 24

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Tryptophan

<400> 24

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 25

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a tyrosine

<400> 25

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 26

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222>

> (31)..(31)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Serine

<400> 26

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Xaa Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

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

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 27

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Aspartic acid

<400> 27

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Xaa
20 25 30

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 28

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Proline

<400> 28

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Xaa Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

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

100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170
 <210> 29
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a glycine
 <400> 29

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30

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

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 30

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 30

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30

Pro Gly Xaa Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

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

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

145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 31
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (37)..(37)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glycine
 <400> 31

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30
 Pro Gly Leu Ala Xaa Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80

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

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 32

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Valine

<400> 32

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 33

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Serine

<400> 33

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Xaa Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 34

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (40)..(40)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 34

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Xaa Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

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

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 35

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Threonine

<400> 35

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe	Gln	Leu	Glu	Leu	Arg	Arg	Val	Val	Ala	Gly	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser
65					70					75					80
Val	Ser	Leu	Ala	Leu	His	Leu	Gln	Pro	Leu	Arg	Ser	Ala	Ala	Gly	Ala
					85					90					95
Ala	Ala	Leu	Ala	Leu	Thr	Val	Asp	Leu	Pro	Pro	Ala	Ser	Ser	Glu	Ala
					100					105					110

Arg	Asn	Ser	Ala	Phe	Gly	Phe	Gln	Gly	Arg	Leu	Leu	His	Leu	Ser	Ala
115					120					125					
Gly	Gln	Arg	Leu	Gly	Val	His	Leu	His	Thr	Glu	Ala	Arg	Ala	Arg	His
130				135				140							
Ala	Trp	Gln	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Phe	Arg	Val
145					150				155					160	
Thr	Pro	Glu	Ile	Pro	Ala	Gly	Leu	Pro	Ser	Pro	Arg	Ser	Glu		
165								170							

```
<210> 36
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glycine
<400> 36
```

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

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

 100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

 165 170
<210> 37
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (43)..(43)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glycine
<400> 37

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30

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

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 38

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 38

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Xaa Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 39

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Serine

<400> 39

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Xaa Tyr Lys Glu

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 40

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(46)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Tyrosine

<400> 40

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 41

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(48)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamic Acid

<400> 41

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

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 42

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (49)..(49)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Aspartic acid

<400> 42

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

Xaa Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

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

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 43

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Threonine

<400> 43

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Xaa Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 44

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (51)..(51)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Lysine

<400> 44

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Xaa Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170
 <210> 45
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (52)..(52)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamic acid
 <400> 45

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 46

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Phenylalanine

<400> 46

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 47

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Phenylalanine

<400> 47

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Xaa Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 48

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamine

<400> 48

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Xaa Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 49

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 49

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 50

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (68)..(68)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamic acid

<400> 50

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Xaa Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 51

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (69)..(69)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 51

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Xaa Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 52
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (70)..(70)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Arginine
 <400> 52

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

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

 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 53

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (71)..(71)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Arginine

<400> 53

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Xaa Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 54

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(72)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Valine

<400> 54

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Xaa Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170
 <210> 55
 <211> 174
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (73)..(73)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Valine
 <400> 55
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15

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

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

 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 56

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glycine

<400> 56

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1

5

10

15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20

25

30

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

35

40

45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Xaa Glu Gly Ser Gly Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115

120

125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130

135

140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145

150

155

160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 57

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamic acid

<400> 57

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Xaa Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165

170

<210> 58

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (77)..(77)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glycine

<400> 58

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Xaa Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 59

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Serine

<400> 59

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Xaa Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 60

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (104)..(104)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Aspartic acid

<400> 60

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Xaa Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 61

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (105)..(105)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 61

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Xaa Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 62

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (106)..(106)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Proline

<400> 62

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Xaa Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 63

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (107)..(107)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Proline

<400> 63

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Xaa Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 64

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (109)..(109)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Serine

<400> 64

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

130	135	140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val		
145	150	155
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu		
165	170	

<210> 65

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (110)..(110)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Serine

<400> 65

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Xaa Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 66

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222>

> (111)..(111)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamic acid

<400> 66

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Xaa Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 67

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (113)..(113)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Arginine

<400> 67

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Xaa Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 68

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (114)..(114)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Asparagine

<400> 68

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Xaa Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 69

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (115)..(115)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Serine

<400> 69

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Xaa Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 70

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (117)..(117)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Phenylalanine

<400> 70

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Xaa Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170
<210> 71

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamine

<400> 71

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Xaa Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 72

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (131)..(131)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Asparagine

<400> 72

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 73

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (132)..(132)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 73

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

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

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

Gly Gln Arg Xaa Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 74

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (133)..(133)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glycine

<400> 74

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

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

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Xaa Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 75

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (134)..(134)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Valine

<400> 75

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Xaa His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 76

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Histidine

<400> 76

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val Xaa Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 77

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine

<400> 77

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Xaa His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 78

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (137)..(137)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Histidine

<400> 78

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 20 25 30

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

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

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

145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 79

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (138)..(138)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Threonine

<400> 79

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 50 55 60
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 100 105 110
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 115 120 125
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Xaa Glu Ala Arg Ala Arg His
 130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 145 150 155 160
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170

<210> 80

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (139)..(139)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamic acid

<400> 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Xaa Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 81

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than Arginine

<400> 81

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Xaa Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 82

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (143)..(143)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Arginine

<400> 82

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

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

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Xaa His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 83

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (144)..(144)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Histidine

<400> 83

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

50

55

60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg Xaa
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 84

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (146)..(146)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Tryptophan

<400> 84

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

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100					105					110					
Arg	Asn	Ser	Ala	Phe	Gly	Phe	Gln	Gly	Arg	Leu	Leu	His	Leu	Ser	Ala
115					120					125					
Gly	Gln	Arg	Leu	Gly	Val	His	Leu	His	Thr	Glu	Ala	Arg	Ala	Arg	His
130					135					140					
Ala	Xaa	Gln	Leu	Thr	Gln	Gly	Ala	Thr	Val	Leu	Gly	Leu	Phe	Arg	Val
145					150					155					160
Thr	Pro	Glu	Ile	Pro	Ala	Gly	Leu	Pro	Ser	Pro	Arg	Ser	Glu		

	165	170
<210>	85	
<211>	174	
<212>	PRT	
<213>	Artificial sequence	
<220><223>	Synthetic sequence	
<220><221>	misc_feature	
<222>	(148)..(148)	
<223>	Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Leucine	
<400>	85	

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

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Xaa Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 86

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (149)..(149)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Threonine

<400> 86

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Xaa Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 87

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (150)..(150)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glutamine

<400> 87

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

Ala Trp Gln Leu Thr Xaa Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 88

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (151)..(151)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Glycine

<400> 88

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Xaa Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 89
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (153)..(153)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Threonine

<400> 89
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Xaa Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 90

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (154)..(154)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid other than a Valine

<400> 90

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

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

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Xaa Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 91

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 91

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> 92
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 92

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

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

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 93

<211> 325

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65				70				75				80			
Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr
				85				90				95			
Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro
				100				105				110			
Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				115				120				125			
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
130				135				140							
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
145				150				155				160			
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser
				165				170				175			
Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu
				180				185				190			
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala
195				200				205							
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
210				215				220							
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
225				230				235				240			
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
				245				250				255			
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
260				265				270							
Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
275				280				285							
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
290				295				300							
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
305				310				315				320			

Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 94

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Leu Lys Thr

1 5 10 15

Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

35 40 45

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

65 70 75 80

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

85 90 95

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

100 105 110

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

130 135 140

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

180 185 190

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

<210> 95

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 95

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

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

Ala Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu
 130 135 140
 Lys Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys

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

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

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

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

<210> 96

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glx Ser Asp Trp Leu Gly Glu Ser

1 5 10 15

Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn

20 25 30

Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe

35 40 45

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

50 55 60

Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asx Ser Val Thr Ile

65 70 75 80

Ser Trp Thr Arg Glu Glu Asn Gly Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile

85 90 95

Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser

100 105 110

Ile Cys Glu Asp Asx Asp Trp Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val

115 120 125

Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro

130 135 140

Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asx Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala

145 150 155 160

Arg Glx Glx Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val

165 170 175

Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Glu Trp Met Gln Arg Gly

180 185 190

Glu Pro Leu Ser Pro Gln Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu

195 200 205

Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser

210 215 220

Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala His

225 230 235 240
 Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr

 245 250 255
 Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala
 260 265 270
 Gly Thr Cys Tyr
 275
 <210> 97
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 97
 Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr
 1 5 10 15
 Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe
 20 25 30

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

 Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro
 100 105 110
 Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser
 115 120 125
 Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn
 130 135 140
 Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val Thr Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys

180 185 190

Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr

195 200 205

Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn

210 215 220

Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu

225 230 235 240

Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser

245 250 255

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

260 265 270

Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly

275 280 285

Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp

290 295 300

Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu

305 310 315 320

Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro

325 330 335

Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys

340 345 350

Tyr

<210> 98

<211> 222

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

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

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

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

180 185 190
 Gln Lys Asp Glu Phe Ile Cys Arg Ala Val His Glu Ala Ala Ser Pro
 195 200 205
 Ser Gln Thr Val Gln Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys
 210 215 220

<210> 99

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

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

 <210> 100
 <211> 365
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 100
 Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
 20 25 30
 Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
 35 40 45
 Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
 50 55 60

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

Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly
 115 120 125

Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly
 130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
 145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala
 165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu
 180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro
 195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr
 210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
 225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
 245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
 260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
 275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Leu Ser Ser Gln Pro
 290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala
 305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser
 325 330 335

Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Thr Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
 340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val

355 360 365
 <210> 101
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 101
 Met Leu Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu Leu Ser Ala Ala

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

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

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

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

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

 325 330 335
 Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asp Ser
 340 345 350
 Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala
 355 360
 <210> 102
 <211> 366
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 Met Arg Val Met Ala Pro Arg Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

 20 25 30
 Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser
 35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln

85 90 95

Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly
115 120 125

Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala

145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala
165 170 175

Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr

210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu Ser Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro

290 295 300
 Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Ala Val Leu Val Val
 305 310 315 320
 Leu Ala Val Leu Gly Ala Val Val Thr Ala Met Met Cys Arg Arg Lys
 325 330 335
 Ser Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Cys Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asn

340 345 350
 Ser Ala Gln Gly Ser Asp Glu Ser Leu Ile Thr Cys Lys Ala
 355 360 365

<210> 103

<211> 119

<212> PRT

<213> homo sapiens

<400> 103

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85 90 95

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

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 104

<211> 119

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 104

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85 90 95

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

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 105

<211> 119

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 105

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Lys	Met	Gly	Lys	Val	Glu	His	Ser	Asp	Leu	Ser	Phe	Ser	Lys	Asp	Trp
65					70					75					80
Ser	Phe	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Thr	Glu	Phe	Thr	Pro	Asn	Glu	Lys	Asp
				85					90					95	

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gly Pro Arg Thr

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 106

<211> 118

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 106

Met Ala Arg Phe Val Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Asp Ala Ile Gln Arg Pro Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Pro Glu Asp Gly Lys Pro Asn Tyr Leu Asn Cys Tyr Val Tyr
35 40 45

Gly Phe His Pro Pro Gln Ile Glu Ile Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Lys Ile Lys Ser Glu Gln Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser
65 70 75 80

Phe Tyr Leu Leu Ser His Ala Glu Phe Thr Pro Asn Ser Lys Asp Gln

85 90 95

Tyr Ser Cys Arg Val Lys His Val Thr Leu Glu Gln Pro Arg Ile Val

100 105 110

Lys Trp Asp Arg Asp Leu
115

<210> 107

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 107

Met Ala Arg Ser Val Thr Leu Val Phe Leu Val Leu Val Ser Leu Thr

1 5 10 15

Gly Leu Tyr Ala Ile Gln Lys Thr Pro Gln Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Ile Leu Asn Cys Tyr Val Thr

35 40 45

Gln Phe His Pro Pro His Ile Glu Ile Gln Met Leu Lys Asn Gly Lys

50 55 60

Lys Ile Pro Lys Val Glu Met Ser Asp Met Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Ile Leu Ala His Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Thr Asp

85 90 95

Thr Tyr Ala Cys Arg Val Lys His Ala Ser Met Ala Glu Pro Lys Thr

100 105 110

Val Tyr Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 108

<211> 290

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 108

Met Arg Ile Phe Ala Gly Ile Ile Phe Thr Ala Cys Cys His Leu Leu

1 5 10 15

Arg Ala Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu

35 40 45

Asp Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val

50 55 60

Ile Gln Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn

65 70 75 80
Phe Arg Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn
 85 90 95

Ala	Ala	Leu	Gln	Ile	Thr	Asp	Val	Lys	Leu	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr	
100						105				110						
Cys	Cys	Ile	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Ala	Asp	Tyr	Lys	Arg	Ile	Thr	Leu	
115						120				125						
Lys	Val	Asn	Ala	Pro	Tyr	Arg	Lys	Ile	Asn	Gln	Arg	Ile	Ser	Val	Asp	
130						135				140						
Pro	Ala	Thr	Ser	Glu	His	Glu	Leu	Ile	Cys	Gln	Ala	Glu	Gly	Tyr	Pro	
145						150				155					160	

Glu	Ala	Glu	Val	Ile	Trp	Thr	Asn	Ser	Asp	His	Gln	Pro	Val	Ser	Gly
				165				170				175			
Lys	Arg	Ser	Val	Thr	Thr	Ser	Arg	Thr	Glu	Gly	Met	Leu	Leu	Asn	Val
				180				185				190			
Thr	Ser	Ser	Leu	Arg	Val	Asn	Ala	Thr	Ala	Asn	Asp	Val	Phe	Tyr	Cys
				195				200				205			
Thr	Phe	Trp	Arg	Ser	Gln	Pro	Gly	Gln	Asn	His	Thr	Ala	Glu	Leu	Ile
				210				215				220			

Ile	Pro	Glu	Leu	Pro	Ala	Thr	His	Pro	Pro	Gln	Asn	Arg	Thr	His	Trp
225					230					235					240
Val	Leu	Leu	Gly	Ser	Ile	Leu	Leu	Phe	Leu	Ile	Val	Val	Ser	Thr	Val
				245					250					255	
Leu	Leu	Phe	Leu	Arg	Lys	Gln	Val	Arg	Met	Leu	Asp	Val	Glu	Lys	Cys
			260					265					270		
Gly	Val	Glu	Asp	Thr	Ser	Ser	Lys	Asn	Arg	Asn	Asp	Thr	Gln	Phe	Glu
	275						280					285			

Glu Thr

290

<210> 109

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His

225 230 235 240
Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr

245 250 255
Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys

260 265 270
Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu

275 280 285
Glu Thr

290

<210> 110

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 110

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

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

65 70 75 80
Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 111

<211> 302

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp

20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn

35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr

50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr

65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe

85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His

100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val

115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285
Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

<210> 112

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

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

35 40 45
Ala Leu Gln Val Ser His Arg Tyr Pro Arg Ile Gln Ser Ile Lys Val

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

115 120 125
Leu Lys Lys Val Arg Ser Val Asn Ser Leu Met Val Ala Ser Leu Thr
130 135 140
Tyr Lys Asp Lys Val Tyr Leu Asn Val Thr Thr Asp Asn Thr Ser Leu
145 150 155 160
Asp Asp Phe His Val Asn Gly Gly Glu Leu Ile Leu Ile His Gln Asn
165 170 175
Pro Gly Glu Phe Cys Val Leu
180

<210> 113

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

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> 114

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met

1 5 10 15

Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val

50 55 60

Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser

65 70 75 80

Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg

85 90 95

Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile

100 105 110

His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser

115 120 125

Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile

130 135 140

Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile

145 150 155 160

His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro

195 200 205

Asp Val Thr Ser Asn Met Thr Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys

210 215 220

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

225 230 235 240
 Pro Pro Pro Asp His Ile Pro Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val
 245 250 255
 Ile Ile Cys Val Met Val Phe Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys
 260 265 270
 Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu
 275 280 285

 Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro
 290 295 300
 Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser
 305 310 315 320
 Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe
 325

 <210> 115
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 115
 Met Gln Gln Pro Phe Asn Tyr Pro Tyr Pro Gln Ile Tyr Trp Val Asp
 1 5 10 15

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

 Leu Cys Leu Leu Val Met Phe Phe Met Val Leu Val Ala Leu Val Gly
 85 90 95
 Leu Gly Leu Gly Met Phe Gln Leu Phe His Leu Gln Lys Glu Leu Ala
 100 105 110

Glu Leu Arg Glu Ser Thr Ser Gln Met His Thr Ala Ser Ser Leu Glu
115 120 125

Lys Gln Ile Gly His Pro Ser Pro Pro Pro Glu Lys Lys Glu Leu Arg
130 135 140

Lys Val Ala His Leu Thr Gly Lys Ser Asn Ser Arg Ser Met Pro Leu
145 150 155 160

Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu Leu Ser Gly Val Lys Tyr
165 170 175

Lys Lys Gly Gly Leu Val Ile Asn Glu Thr Gly Leu Tyr Phe Val Tyr
180 185 190

Ser Lys Val Tyr Phe Arg Gly Gln Ser Cys Asn Asn Leu Pro Leu Ser
195 200 205

His Lys Val Tyr Met Arg Asn Ser Lys Tyr Pro Gln Asp Leu Val Met
210 215 220

Met Glu Gly Lys Met Met Ser Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Met Trp Ala
225 230 235 240

Arg Ser Ser Tyr Leu Gly Ala Val Phe Asn Leu Thr Ser Ala Asp His
245 250 255

Leu Tyr Val Asn Val Ser Glu Leu Ser Leu Val Asn Phe Glu Glu Ser
260 265 270

Gln Thr Phe Phe Gly Leu Tyr Lys Leu
275 280

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 116

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1 5

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 117

Glu Asn Leu Tyr Thr Gln Ser

1 5

<210> 118

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 118

Leu Val Pro Arg

1

<210> 119

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 119

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

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 120

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 120

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu

1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 121

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 121

Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp

1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

<210> 122

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 122

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

1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro

20

25

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> Misc_Feat

<222> (1)..(5)

<223> This stretch of residues may be repeated.

<400> 123

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 124

<211> 4

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> Misc_feat

<222> (1)..(4)

<223> This stretch of residues may be repeated.

<400> 124

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 125

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 125

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 126

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 126

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 127

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 128

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 129

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 130

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 130

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 131

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> Misc_feat

<222> (1)..(5)

<223> This stretch of residues may be repeated.

<400> 131

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<220><221> Misc_feat

<222> (1)..(5)

<223> This stretch of residues may be repeated.

<400> 132

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 133

Gly Cys Gly Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 134

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 134

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60
Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

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

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

Tyr	Pro	Ala	Glu	Ile	Thr	Leu	Thr	Trp	Gln	Arg	Asp	Gly	Glu	Asp	Gln
210			215			220									
Thr	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Ala	Gly	Asp	Gly	Thr
225			230			235			240						
Phe	Gln	Lys	Trp	Ala	Ala	Val	Val	Val	Pro	Ser	Gly	Gln	Glu	Gln	Arg
245			250			255									
Tyr	Thr	Cys	His	Val	Gln	His	Glu	Gly	Leu	Pro	Lys	Pro	Leu	Thr	Leu
260			265			270									

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 135

<211> 274

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 135

Gly Pro His Ser Leu Arg Tyr Phe Val Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Leu Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Asp Asn Pro Arg Phe Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Gln Thr

50 55 60

Gln Arg Ala Lys Ser Asp Glu Gln Trp Phe Arg Val Ser Leu Arg Thr

65 70 75 80

Ala Gln Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Lys Gly Gly Ser His Thr Phe Gln

85 90 95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Gln Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Arg Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Lys Thr Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Leu Ile Thr Arg

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Gln Ala Gly Asp Ala Glu Tyr Tyr Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Leu Gly Asn

165 170 175

Glu Thr Leu Leu Arg Thr Asp Ser Pro Lys Ala His Val Thr Tyr His

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Pro Ala Asp Ile Thr Leu Thr Trp Gln Leu Asn Gly Glu Asp Leu

210 215 220

Thr Gln Asp Met Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Leu Gly Lys Glu Gln Asn
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val His His Lys Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp

<210> 136

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 136

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140
 His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
 165 170 175
 Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
 180 185 190
 Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
 195 200 205

 Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
 210 215 220
 Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
 225 230 235 240
 Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
 245 250 255
 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
 260 265 270

 Arg Trp Glu Pro
 275
 <210> 137
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence
 <400> 137
 Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
 20 25 30
 Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
 35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 138

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 138

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu

1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro

20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys

35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu

50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys

65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp

85 90 95

Arg Asp Met

<210> 139

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 139

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg	Lys	Val	Lys	Ala	His	Ser	Gln	Thr	His	Arg	Val	Asp	Leu	Gly	Thr
65					70					75					80
Leu	Arg	Gly	Tyr	Tyr	Asn	Gln	Ser	Glu	Ala	Gly	Ser	His	Thr	Val	Gln
				85					90					95	

Arg	Met	Tyr	Gly	Cys	Asp	Val	Gly	Ser	Asp	Trp	Arg	Phe	Leu	Arg	Gly	
			100						105						110	
Tyr	His	Gln	Tyr	Ala	Tyr	Asp	Gly	Lys	Asp	Tyr	Ile	Ala	Leu	Lys	Glu	
			115						120						125	
Asp	Leu	Arg	Ser	Trp	Thr	Ala	Ala	Asp	Met	Ala	Ala	Gln	Thr	Thr	Lys	
			130						135						140	
His	Lys	Trp	Glu	Ala	Ala	His	Val	Ala	Glu	Gln	Leu	Arg	Ala	Tyr	Leu	
			145						150						155	
															160	

Glu	Gly	Thr	Cys	Val	Glu	Trp	Leu	Arg	Arg	Tyr	Leu	Glu	Asn	Gly	Lys
165					170					175					
Glu	Thr	Leu	Gln	Arg	Thr	Asp	Ala	Pro	Lys	Thr	His	Met	Thr	His	His
180					185					190					
Ala	Val	Ser	Asp	His	Glu	Ala	Thr	Leu	Arg	Cys	Trp	Ala	Leu	Ser	Phe
195					200					205					
Tyr	Pro	Ala	Glu	Ile	Thr	Leu	Thr	Trp	Gln	Arg	Asp	Gly	Glu	Asp	Gln
210			215					220							

Thr	Gln	Asp	Thr	Glu	Leu	Val	Glu	Thr	Arg	Pro	Cys	Gly	Asp	Gly	Thr
225					230					235					240
Phe	Gln	Lys	Trp	Ala	Ala	Val	Val	Val	Pro	Ser	Gly	Gln	Glu	Gln	Arg
				245					250					255	
Tyr	Thr	Cys	His	Val	Gln	His	Glu	Gly	Leu	Pro	Lys	Pro	Leu	Thr	Leu
				260				265					270		

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 140

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 141

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 142

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 143

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 143

His His His His His

1 5

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 144

His His His His His His

1 5

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 145

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 146

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 147

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 148

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 149

<211> 5

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 149

Arg Tyr Ile Arg Ser

1 5

<210> 150

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 150

Phe His His Thr

1

<210> 151

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 151

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence

<400> 152

Asp Asp Asp Asp Lys

1 5