



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0070609
(43) 공개일자 2025년05월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/4715 (2013.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7014949(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년11월14일
심사청구일자 2025년05월07일
(62) 원출원 특허 10-2020-7015711
원출원일자(국제) 2018년11월14일
심사청구일자 2021년11월12일
(85) 번역문제출일자 2025년05월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/060902
(87) 국제공개번호 WO 2019/099440
국제공개일자 2019년05월23일
(30) 우선권주장
62/585,770 2017년11월14일 미국(US)
62/717,165 2018년08월10일 미국(US)

(71) 출원인
아르셀엑스, 인크.
미국 94065 캘리포니아 레드우드 시티 브리지 파크웨이 800
(72) 발명자
힐버트 데이비드 엠.
미국 20876 메릴랜드주 저먼타운 골든로드 레인 20271 스위트 2099
스웨스 제프리 에스.
미국 20876 메릴랜드주 저먼타운 골든로드 레인 20271 스위트 2099
라플뢰르 데이비드 더블유.
미국 워싱턴 디씨 20015 3142 케사다 스트리트 노스웨스트
(74) 대리인
양영준, 이상남

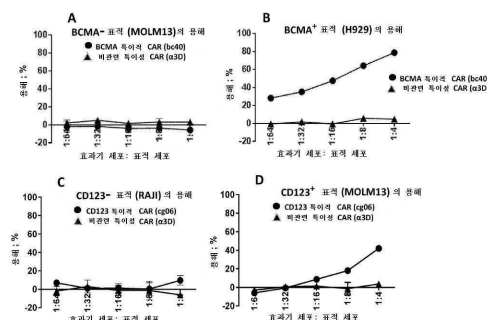
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 다기능성 면역 세포 요법

(57) 요약

본 명세서에는 다기능성 키메라 항원 수용체(CAR)-기반 조성물 및 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 데 있어서의 이의 용도가 제공된다. 상기 조성물은 과증식성 장애, 예컨대, 암을 치료하는 것을 포함하는 용도를 갖는다. 제공된 방법은 일반적으로 어댑터(Adapter)와 조합하여 CAR 세포를 사용하는 것을 포함한다. 상기 어댑터는 시험관내 및 생체내에서 CAR 세포-매개된 면역 반응을 조절, 변경 및/또는 재지시하는 능력을 부여한다. 일부 실험태에서, 상기 CAR 세포는 표적화된 항원 결정기의 발현을 감소 또는 제거하기 위한 유전자 변형을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/2803 (2013.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

C07K 16/2878 (2013.01)

C07K 16/32 (2013.01)

C12N 15/63 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

AFP p26 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이며, 여기서 AFP p26 폴리펩티드는 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, AFP p26 폴리펩티드가 서열번호 1118의 아미노산 서열로 이루어진 것인, 융합 단백질.

청구항 3

제1항에 있어서, 항원 결정기 결합 도메인(antigenic determinant binding domain, ADBD)을 추가로 포함하는 융합 단백질.

청구항 4

제2항에 있어서, 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 추가로 포함하는 융합 단백질.

청구항 5

제3항에 있어서, ADBD가 D 도메인인, 융합 단백질.

청구항 6

제4항에 있어서, ADBD가 D 도메인인, 융합 단백질.

청구항 7

제5항에 있어서, D 도메인이 암 세포 상의 항원에 결합하는 것인, 융합 단백질.

청구항 8

제6항에 있어서, D 도메인이 암 세포 상의 항원에 결합하는 것인, 융합 단백질.

청구항 9

제7항에 있어서, 항원이 CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR, 및 PDL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 융합 단백질.

청구항 10

제8항에 있어서, 항원이 CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR, 및 PDL1로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 융합 단백질.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 12

제11항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 13

제12항에 있어서, 프로모터를 추가로 포함하는 벡터.

청구항 14

제11항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 15

제12항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 유전자 변형된 T 세포의 입양 전달(adoptive transfer)은 암을 위해서 신속하게 발전하는 혁신적인 치료법이다. 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor: CAR) 조작된 T 세포는 지속적인 기능성 면역을 제공하는 능력을 갖는 재생 가능한 약물이다. 다양한 혈액암(hematological cancer)에서 CD19 CAR T를 사용한 임상적 효능이 입증되어 있고, 고형 종양에서 다른 유전자 변형된 CAR T에 대해서 유망한 초기 임상 데이터가 보고되어 있다. 그러나, CAR 기술이 실질적인 잠재력을 보다 완전히 실현시킬 수 있기 전에 중요한 도전이 충족되어야 한다.
- [0002] CAR T 세포를 사용한 현재 임상 시험에서는 항원 도피 및 암 또는 종양 표현형에서의 내재하는 이질성을 해결하는 CAR T 세포의 무능력으로 인해서 1년 또는 더 짧은 기간 내에 높은 재발률이 관찰된다. 추가로, 현재 CAR 기술은 암 또는 종양 표현형에서 이러한 변화에 대해서 적응성이 아니다. 고형 종양에서, 예를 들어, 현재 CAR 기술은 종양 표적 이질성 및 시간에 따라서 발현되는 항원 표적의 확장된 세트를 인식하기 위해서 CAR T 세포를 재프로그래밍하는 무능력으로 인해서 제한된 효능을 나타낸다. 임상 반응의 내구성 및 지속성을 개선시키는 것에 더하여, 현재 CAR 세포-기반 기술의 사용에 대한 다른 주요 장애물은 CAR T 세포를 생성시키는데 필요한 시간, 및 백혈병뿐만 아니라 암에서 사용하기 위한 CAR 세포의 최적 미만의 특이성, 효능 및 안전성을 포함한다. 따라서, CAR 세포-기반 기술에서는 동시 및/또는 순차적인 표적 다중특이성 및 생체내에서 CAR 세포-매개된 면역 반응을 조절, 변경 또는 재지시(redirecting)하는 능력을 제공하는 것이 필요하다.
- [0003] 골수 이식(bone marrow transplantation: BMT) 및 조혈 모세포 이식(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)은 임의의 혈액 또는 면역 질환을 교정하는 가능성을 갖는다(Czechowicz *et al.*, Blood 128 (22): 493 (2016)). 상당한 잠재력에도 불구하고, BMT 및 HSCT의 임상적 사용은 부분적으로는 이식 및 후속 공여자 HSC 생착을 위해서 환자를 준비시키는 현재의 고용량 화학요법/방사선 컨디셔닝(conditioning) 요법과 연관된 심각한 안전성 및 독성 위험으로 인해서 상당히 제한되어 있다. 환자가 겪는 대부분의 공통적인 독성은 호중구감소증, 감염, 빈혈, 점막염, 불임, 특히 골수 컴파트먼트에서의 기관 손상 및 2차 악성 종양을 포함한다. 이러한 독성 컨디셔닝 요법의 완전한 제거는 BMT 및 HSCT의 안전성 프로파일을 극적으로 개선시킬 것이고, 다수의 보다 비악성인 혈액학적 장애, 광범위한 자가면역 장애를 포함하도록 잠재적인 응용 분야를 확장시키고, 실질 기관 이식을 용이하게 한다. 따라서, 기저 질환 상태를 또한 효과적으로 치료하면서, 현재의 고용량 화학요법/방사선과 연관된 독성을 제한 또는 제거하는 개선된 컨디셔닝 요법을 개발할 필요성이 있다.

발명의 내용

- [0004] 본 명세서에는 다기능성 키메라 항원 수용체(CAR)-기반 조성물 및 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시(directing)하는 데 있어서의 이의 용도가 제공된다. 이러한 조성물은 과증식성 장애, 예컨대, 암을 치료하는 것을 포함하는 용도를 갖는다. 제공된 방법은 일반적으로 어댑터(Adapter)와 조합하여 CAR 세포를 사용하는 것을 포함한다. 어댑터는 시험관내 및 생체내에서 CAR 세포-매개된 면역 반응을 조절, 변경 및/또는 재지시하는 능력을 부여한다.
- [0005] 본 개시내용은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(여기서 CAR은 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함함), 및 (b) (i) 항원 결정기(AD) 및 (ii) ADBD를 포함하는 가용성 단백질("어댑터")을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 본 명세서에 제공된 조성물의 치료적 응용을 비롯하여, 본 명세서에 제공된 조성물로 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공한다.
- [0006] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) CAR을 발현하는 세포(여기서 CAR은 (i) 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0007] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) CAR을 발현하는 세포(여기서 CAR은 (i) 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적

세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0008] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) CAR을 발현하는 세포(여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(alternative scaffold binding domain: ASBD)인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0009] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) CAR을 발현하는 세포(여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0010] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) CAR을 발현하는 세포(여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 D 도메인을 포함하는 어댑터를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0011] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) CAR을 발현하는 세포(여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 D 도메인, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0012] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) CAR을 발현하는 세포(여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 제1 D 도메인, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는 어댑터를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0013] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0014] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 제1 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 1종 이상의 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0015] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 1종 이상의 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 제1 표적 세포 상에 존재하고; (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 제2 표적 세포 및 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 제1 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를

포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0022] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 제1 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 1종 이상의 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0024] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR과 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 1종 이상의 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 제1 표적 세포 상에 존재하고; (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 제2 표적 세포 및 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 제1 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0027] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR과 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0028] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR과 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD

를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0029] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0031] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포 사멸을 지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 (i) 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0035] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0037] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다.

[0038] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 재지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0039] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD인 ASBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기

제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

- [0040] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD인 ADBD를 포함한다.
- [0041] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 (i) 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0046] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0047] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응의 치료를 재지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0048] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다.

- [0050] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응의 치료를 재지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 (i) 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0052] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0054] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0055] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0056] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 혈액암의 치료를 재지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0057] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다.
- [0059] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0060] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 혈액암의 치료를

재지시하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 환자는 (i) 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0062] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 혈액암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0063] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (b) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 제공하며, 여기서 조작된 세포는 시험관내 검정에서 CD45 AD 발현 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 여기서 조작된 세포는 CD45 AD를 발현하지 않는다.

[0064] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 조작된 인간 면역 효과기 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 인간 CD45 발현 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 조작된 인간 면역 효과기 세포는 (a) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (b) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0065] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 조작된 인간 면역 효과기 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 인간 CD45 발현 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 조작된 인간 면역 효과기 세포는 (a) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (b) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 조작된 인간 면역 효과기 세포는 (a) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (b) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0067] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (b) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 제공하며, 여기서 제1 AD는 적어도 1종의 인간 CD45 AD가 아니고, 여기서 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 CD45 발현 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 여기서 어댑터는 제1 AD 및 적어도 1종의 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 여기서 조작된 세포는 적어도 1종의 인간 CD45 AD를 발현하지 않는다.

[0068] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 조작된 인간 면역 효과기 세포 및 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공하며, 여기서 표적 세포는 CD45를 발현하고, 여기서 조작된 인간 면역 효과기 세포는 (a) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (b) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하며, 여기서 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함한다.

[0069] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를 조작된 인간 면역 효과기 세포 및 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법을 제공하며, 여기서 표적 세포는 CD45를 발현하고, 여기서 조

작된 인간 면역 효과기 세포는 (a) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (b) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하며, 여기서 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADB를 포함한다.

[0070] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 CD45 발현 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (i) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료적 유효량의, 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADB를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0071] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 CD45 발현 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (i) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADB를 포함하는 어댑터가 투여되었다.

[0072] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 CD45 발현 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADB를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 (i) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포가 투여되었다.

[0073] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (i) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료적 유효량의, 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADB를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0074] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (i) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADB를 포함하는 어댑터가 투여되었다.

[0075] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADB를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체는 (i) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포가 투여되었다.

[0076] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 ADB를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) 조작된 세포 상에서 제1 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형(여기서 조작된 세포는 제1 AD를 발현하지 않음)을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 제공한다.

[0077] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표적 세포를, (a) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 ADB를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및

(iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) 조작된 세포 상에서 제1 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 세포 조작된 인간 면역 효과기 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 표적 세포를 사멸시키는 방법을 제공한다.

[0078] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (a) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) 조작된 세포 상에서 제1 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 세포 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계를 포함한다.

[0079] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (a) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) 조작된 세포 상에서 제1 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계를 포함한다.

[0080] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (i) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (1) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함함); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 제1 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료적 유효량의, CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0081] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 제공하며, 여기서 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 제2 AD를 발현하는 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 여기서 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하며, 여기서 조작된 세포는 제2 AD를 발현하지 않는다.

[0082] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (i) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함함); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료적 유효량의, CAR에 의해서 인식되는 제1 AD 및 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현된다.

[0083] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 제공하며, 여기서 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 제2 AD를 발현하는 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 여기서 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하며, 여기서 조작된 세포는 제2 AD를 발현하지 않는다.

[0084] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의, (i) 키메라 항원 수용체(CAR)(여기서 CAR은 (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함함); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포를 투여하는 단계; 및 (b) 대상체에게 치료적 유효량의, CAR에 의해서 인식되는 제1 AD 및 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현된다.

[0085] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기를 제공한다:

- [0086] [1.] 조성물로서,
- [0087] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로서, CAR은 (i) 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 세포; 및
- [0088] (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는 어댑터를 포함하는, 조성물;
- [0089] [2.] 조성물로서,
- [0090] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로서, CAR은 (i) 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 세포; 및
- [0091] (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는 어댑터를 포함하는, 조성물;
- [0092] [3.] 조성물로서,
- [0093] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASB)인 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 세포; 및
- [0094] (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는 어댑터를 포함하는, 조성물;
- [0095] [4.] 조성물로서,
- [0096] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 세포; 및
- [0097] (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASB를 포함하는 ADB를 포함하는 어댑터를 포함하는, 조성물;
- [0098] [5.] 조성물로서,
- [0099] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 세포; 및
- [0100] (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 D 도메인을 포함하는 어댑터를 포함하는, 조성물;
- [0101] [6.] 조성물로서,
- [0102] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 D 도메인, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 세포; 및
- [0103] (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는 어댑터를 포함하는, 조성물;
- [0104] [7.] 조성물로서,
- [0105] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 D 도메인, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 세포; 및
- [0106] (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는 어댑터를 포함하는, 조성물;
- [0107] [8.] [1] 내지 [7] 중 어느 것에 있어서, CAR은 단일-쇄 가변 단편(scFv) ADB를 포함하는, 조성물;
- [0108] [9.] [1] 내지 [7] 중 어느 것에 있어서, CAR은 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASB) ADB를 포함하는, 조성물;
- [0109] [10.] [9]에 있어서, CAR은 D 도메인을 포함하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 17 내지 26 및 27 또는 서열번호 44 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0110] [11.] [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ADB를 포함하는, 조성물;

- [0111] [12.] [11]에 있어서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0112] [13.] [11]에 있어서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0113] [14.] [11]에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조성물;
- [0114] [15.] [11]에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0115] [16.] [1] 내지 [15] 중 어느 것에 있어서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인인, 조성물;
- [0116] [17.] [16]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0117] [18.] [16]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD3 ζ 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0118] [19.] [17] 또는 [18]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함하는, 조성물;
- [0119] [20.] [19]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0120] [21.] [20]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0121] [22.] [1] 내지 [21] 중 어느 것에 있어서, CAR은 CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1로부터 선택된 항원에 결합하는, 조성물;
- [0122] [23.] [22]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 44 내지 338 및 339의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0123] [24.] [22]에 있어서, CAR은 CD123에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 340 내지 77 및 773의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0124] [25.] [22]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1030 내지 1058 및 1059의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0125] [26.] [22]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1060 내지 1068 및 1069의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0126] [27.] [22]에 있어서, CAR은 CS1에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 780 내지 794 및 795의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0127] [28.] [22]에 있어서, CAR은 HER2에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 800 내지 839 및 840의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0128] [29.] [22]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1010 내지 1016, 1074 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0129] [30.] [1] 내지 [21] 중 어느 것에 있어서, CAR은 AFP p26에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 841 내지 983 및 984의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0130] [31.] [1] 내지 [30] 중 어느 것에 있어서, CAR은 별개의 표적에 결합하는 2개의 ASBD를 포함하는, 조성물;
- [0131] [32.] [31]에 있어서, CAR은 CD19 및 CD123에 결합하는, 조성물;
- [0132] [33.] [31]에 있어서, CAR은 BCMA 및 CS1에 결합하는, 조성물;
- [0133] [34.] [31]에 있어서, CAR은 CD22 및 CD123에 결합하는, 조성물;
- [0134] [35.] [31]에 있어서, CAR은 PDL1 및 CD123에 결합하는, 조성물;
- [0135] [36.] [32]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 조성물;
- [0136] [37.] [36]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0137] [38.] [32]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0138] [39.] [33]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 ASBD 및 CS1에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 조성물;

- [0139] [40.] [39]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 D 도메인 및 CS1에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0140] [41.] [33]에 있어서, CAR은 CS1에 결합하는 D 도메인 및 BCMA에 결합하는 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0141] [42.] [39]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하는 D 도메인 및 CS1에 결합하는 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0142] [43.] [34]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 조성물;
- [0143] [44.] [43]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0144] [45.] [34]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0145] [46.] [35]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 조성물;
- [0146] [47.] [46]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 조성물;
- [0147] [48.] [35]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0148] [49.] [32]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 ASBD 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 조성물;
- [0149] [50.] [1] 내지 [49] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 종양 항원의 AD를 포함하며, 선택적으로 종양 항원은 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택되는, 조성물;
- [0150] [51.] [1] 내지 [50] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 AFP p26 또는 AFP의 에피토프인 AD를 포함하고, 서열번호 16 또는 1117 내지 1123의 아미노산 잔기를 선택적으로 포함하는, 조성물;
- [0151] [52.] [1] 내지 [51] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 scFv인 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0152] [53.] [1] 내지 [51] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 ASBD인 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0153] [54.] [53]에 있어서, 어댑터는 D 도메인을 포함하고, 선택적으로 어댑터는 서열번호 17 내지 26 및 27 또는 서열번호 44 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0154] [55.] [1] 내지 [54] 중 어느 하나에 있어서, 어댑터는 2개의 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0155] [56.] [55]에 있어서, 2개의 ADBD는 (a) 동일하거나, (b) 동일한 항원 결정기에 결합하거나, (c) 동일한 항원의 상이한 AD에 결합하거나, 또는 (d) 동일한 세포 상의 상이한 항원에 결합하거나, 또는 (e) 상이한 세포 상의 상이한 항원에 결합하는, 조성물;
- [0156] [57.] [55] 또는 [56]에 있어서, 어댑터는 2개의 ASBD를 포함하는, 조성물;
- [0157] [58.] [55] 내지 [57] 중 어느 하나에 있어서, 어댑터는 2개의 D 도메인을 포함하고, 선택적으로 어댑터는 서열번호 44 내지 1079의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 조성물;
- [0158] [59.] [55] 또는 [56]에 있어서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 ASBD인 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0159] [60.] [59]에 있어서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 D 도메인인 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0160] [61.] [1] 내지 [60] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0161] [62.] [61]에 있어서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 44 내지 338 및 339의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0162] [63.] [61]에 있어서, 어댑터는 CS1에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 780 내지 794 및 795의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0163] [64.] [61]에 있어서, 어댑터는 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 340 내지 772 및 773의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0164] [65.] [61]에 있어서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 1030 내지 1058 및 1059의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;

- [0165] [66.] [61]에 있어서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 1060 내지 1068 및 1069의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0166] [67.] [61]에 있어서, 어댑터는 HER2에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 800 내지 839 및 840의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0167] [68.] [61]에 있어서, 어댑터는 TACI 또는 BAFFR에 결합하는 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0168] [69.] [61]에 있어서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 1010 내지 1016, 1074 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조성물;
- [0169] [70.] [1] 내지 [69] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 이중특이적인, 조성물;
- [0170] [71.] [70]에 있어서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0171] [72.] [70]에 있어서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD 및 CS1에 결합하는 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0172] [73.] [70]에 있어서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0173] [74.] [70]에 있어서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하는, 조성물;
- [0174] [75.] [1] 내지 [74]에 있어서, 표적 세포는 종양 세포인, 조성물;
- [0175] [76.] [75]에 있어서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병, 척수형성이상증, 유방암 및 난소암으로부터 선택되는, 조성물;
- [0176] [77.] [75]에 있어서, 종양 세포는 다발성 골수종인, 조성물;
- [0177] [78.] [75]에 있어서, 적어도 1종의 표적 세포는 종양 세포인, 조성물;
- [0178] [79.] [75]에 있어서, 제1 표적 세포 및 제2 표적 세포는 종양 세포인, 조성물;
- [0179] [80.] [79]에 있어서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 동일한 유형인, 조성물;
- [0180] [81.] [79]에 있어서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 상이한 유형인, 조성물;
- [0181] [82.] [80] 또는 [81]에 있어서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병, 척수형성이상증, 유방암 및 난소암으로부터 선택되는, 조성물;
- [0182] [83.] [82]에 있어서, 종양 세포는 다발성 골수종인, 조성물;
- [0183] [84.] [1] 내지 [83] 중 어느 하나에 있어서, CAR을 발현하는 세포는 면역 효과기 세포인, 조성물;
- [0184] [85.] [84]에 있어서, 면역 효과기 세포는 T 세포인, 조성물;
- [0185] [86.] [84]에 있어서, 면역 효과기 세포는 NK 세포인, 조성물;
- [0186] [87.] [1] 내지 [86] 중 어느 것에 있어서, CAR을 발현하는 세포는 표적 세포를 사멸시키는, 조성물;
- [0187] [88.] [1] 내지 [87] 중 어느 것에 있어서, 항원 결정기에 대한 어댑터의 결합은 AD를 포함하는 항원의 활성을 차단하는, 조성물;
- [0188] [89.] 표적 세포를 [1] 내지 [88] 중 어느 하나의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 표적 세포를 사멸시키는 방법;
- [0189] [90.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0190] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,
- [0191] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0192] [91.] 1종 이상의 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 제1 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키

는 단계를 포함하되,

- [0193] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 상기 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,
- [0194] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는, 방법;
- [0195] [92.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0196] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASB인 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,
- [0197] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는, 방법;
- [0198] [93.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0199] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,
- [0200] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASB인 ADB를 포함하는, 방법;
- [0201] [94.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0202] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0203] (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB)을 포함하는 어댑터를 더 포함하며;
- [0204] (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADB, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0205] [95.] 1종 이상의 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0206] (a) 제1 AD는 제1 표적 세포 상에 존재하고;
- [0207] (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 제2 표적 세포 및 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB)을 포함하는 어댑터를 더 포함하며;
- [0208] (c) CAR은 (i) 제1 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADB, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0209] [96.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0210] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0211] (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고;
- [0212] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASB인 ADB, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0213] [97.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0214] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0215] (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASB인 항원 결정기 결합

도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고;

[0216] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;

[0217] [98.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하되,

[0218] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,

[0219] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;

[0220] [99.] 1종 이상의 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 제1 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하되,

[0221] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 상기 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,

[0222] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;

[0223] [100.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하되,

[0224] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,

[0225] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;

[0226] [101.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하되,

[0227] (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고,

[0228] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함하는, 방법;

[0229] [102.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,

[0230] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;

[0231] (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터를 더 포함하며;

[0232] (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;

[0233] [103.] 1종 이상의 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,

[0234] (a) 제1 AD는 제1 표적 세포 상에 존재하고;

[0235] (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 제2 표적 세포 및 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터를 더 포함하며;

[0236] (c) CAR은 (i) 제1 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;

[0237] [104.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,

[0238] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;

- [0239] (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인 (ADBBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고;
- [0240] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0241] [105.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0242] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0243] (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고;
- [0244] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0245] [106.] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0246] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0247] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBBD를 포함하는, 방법;
- [0248] [107] 환자에서 표적 세포 사멸을 제지시키는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0249] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0250] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBBD를 포함하는, 방법;
- [0251] [108.] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0252] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0253] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBBD를 포함하는, 방법;
- [0254] [109.] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0255] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0256] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBBD를 포함하는, 방법;
- [0257] [110.] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0258] (a) 제1 항원 결정기(AD) 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0259] (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인 (ADBBD)을 포함하는 어댑터로 치료되었고; 그리고
- [0260] (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0261] [111.] 환자에서 표적 세포 사멸을 지시하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0262] (a) 환자는 (i) 제1 항원 결정기(AD) 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인 (ADBBD)을 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0263] (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함

하는, 방법;

- [0264] [112.] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0265] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0266] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0267] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0268] [113.] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0269] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0270] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0271] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0272] [114.] 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0273] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0274] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0275] [115.] 환자에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 재지시하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0276] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0277] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0278] [116.] 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0279] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0280] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0281] [117.] 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0282] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0283] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0284] [118.] 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0285] (a) 제1 항원 결정기(AD) 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0286] (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터로 치료되었고; 그리고
- [0287] (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;

- [0288] [119.] 환자에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0289] (a) 환자는 (i) 제1 항원 결정기(AD) 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB)을 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0290] (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADB, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0291] [120.] 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0292] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0293] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0294] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADB, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0295] [121.] 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0296] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0297] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADB) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0298] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADB, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0299] [122.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0300] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0301] (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADB) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고;
- [0302] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADB, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0303] [123.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0304] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0305] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는, 방법;
- [0306] [124.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응의 치료를 재지시하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0307] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0308] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함하는, 방법;
- [0309] [125.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0310] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;

- [0311] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0312] [126.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0313] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0314] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0315] [127.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0316] (a) 제1 항원 결정기(AD) 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0317] (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터로 치료되었고; 그리고
- [0318] (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0319] [128.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응의 치료를 재지시하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0320] (a) 환자는 (i) 제1 항원 결정기(AD) 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0321] (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0322] [129.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0323] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0324] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0325] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0326] [130.] 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0327] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0328] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0329] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0330] [131.] [122] 내지 [130] 중 어느 하나에 있어서, 증식성 장애 또는 암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병, 척수형성이상증, 유방암 및 난소암으로부터 선택되는, 방법;
- [0331] [132.] [122] 내지 [130] 중 어느 하나에 있어서, 증식성 장애 또는 암은 다발성 골수종인, 방법;
- [0332] [133.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되,
- [0333] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0334] (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고;

- [0335] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0336] [134.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0337] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0338] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0339] [135.] 혈액암의 치료를 재지시하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0340] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0341] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0342] [136.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0343] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0344] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0345] [137.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0346] (a) 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고;
- [0347] (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0348] [138.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0349] (a) 제1 항원 결정기(AD) 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0350] (b) 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 상기 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0351] (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0352] [139.] 혈액암의 치료를 재지시하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0353] (a) 환자는 (i) 제1 항원 결정기(AD) 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0354] (b) CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0355] [140.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,
- [0356] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0357] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0358] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0359] [141.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를

포함하되,

- [0360] (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고;
- [0361] (b) 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고;
- [0362] (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 방법;
- [0363] [142.] [133] 내지 [141] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로블린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택되는, 방법;
- [0364] [143.] [133] 내지 [141] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 다발성 골수종인, 방법;
- [0365] [144.] [90] 내지 [131] 중 어느 것에 있어서, CAR은 단일-쇄 가변 단편(scFv) ADBD를 포함하는, 방법;
- [0366] [145.] [90] 내지 [143] 중 어느 것에 있어서, CAR은 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD) ADBD를 포함하는, 방법;
- [0367] [146.] [145]에 있어서, CAR은 D 도메인을 포함하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 17 내지 26 및 27 또는 서열번호 44 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0368] [147.] [90] 내지 [146] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0369] [148.] [147]에 있어서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함하는, 방법;
- [0370] [149.] [147]에 있어서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함하는, 방법;
- [0371] [150.] [147]에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 방법;
- [0372] [151.] [147]에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 방법;
- [0373] [152.] [90] 내지 [151] 중 어느 것에 있어서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인인, 방법;
- [0374] [153.] [152]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 방법;
- [0375] [154.] [152]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD3ζ 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 방법;
- [0376] [155.] [153] 또는 [154]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함하는, 방법;
- [0377] [156.] [155]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 방법;
- [0378] [157.] [156]에 있어서, CAR 세포내 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 방법;
- [0379] [158.] [90] 내지 [157] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1로부터 선택된 항원에 결합하는, 방법;
- [0380] [159.] [158]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 44 내지 338 및 339의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0381] [160.] [158]에 있어서, CAR은 CS1에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 780 내지 794 및 795의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0382] [161.] [158]에 있어서, CAR은 CD123에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 340 내지 772 및 773의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0383] [162.] [158]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1030 내지 1058 및 1059의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0384] [163.] [158]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1060 내지 1068 및 1069의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0385] [164.] [158]에 있어서, CAR은 HER2에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 800 내지 839 및 840의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;

- [0386] [165.] [158]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1010 내지 1016, 1074 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0387] [166.] [90] 내지 [157] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 AFP p26에 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 841 내지 983 및 984의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0388] [167.] [90] 내지 [166] 중 어느 것에 있어서, CAR은 별개의 표적에 결합하는 2개의 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0389] [168.] [167]에 있어서, CAR은 CD19 및 CD123에 결합하는, 방법;
- [0390] [169.] [167]에 있어서, CAR은 CD22 및 CD123에 결합하는, 방법;
- [0391] [170.] [167]에 있어서, CAR은 PDL1 및 CD123에 결합하는, 방법;
- [0392] [171.] [167]에 있어서, CAR은 CS1 및 BCMA에 결합하는, 방법;
- [0393] [172.] [168]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 ASBD 및 C123에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 방법;
- [0394] [173.] [172]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 방법;
- [0395] [174.] [168]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 방법;
- [0396] [175.] [169]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 방법;
- [0397] [176.] [175]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 방법;
- [0398] [177.] [169]에 있어서, CAR은 CD22에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 방법;
- [0399] [178.] [170]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 방법;
- [0400] [179.] [178]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 방법;
- [0401] [180.] [170]에 있어서, CAR은 PDL1에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 방법;
- [0402] [181.] [168]에 있어서, CAR은 CD19에 결합하는 ASBD 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함하는, 방법;
- [0403] [182.] [171]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 ASBD 및 CS1에 결합하는 제2 ASBD를 포함하는, 방법;
- [0404] [183.] [182]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 D 도메인 및 CS1에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는, 방법;
- [0405] [184.] [171]에 있어서, CAR은 BCMA에 결합하는 D 도메인 및 CS1에 결합하는 scFv를 포함하는, 방법;
- [0406] [185.] [171]에 있어서, CAR은 CS1에 결합하는 D 도메인 및 BCMA에 결합하는 scFv를 포함하는, 방법;
- [0407] [186.] [90] 내지 [185] 중 어느 하나에 있어서, 어댑터는 종양 항원의 AD를 포함하며, 선택적으로 종양 항원은 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택되는, 방법;
- [0408] [187.] [90] 내지 [186] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 AFP p26 또는 AFP의 에피토프인 AD를 포함하고, 서열번호 16 또는 1117 내지 1123의 아미노산 잔기를 선택적으로 포함하는, 방법;
- [0409] [188.] [90] 내지 [187] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 scFv인 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0410] [189.] [90] 내지 [187] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 ASBD인 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0411] [190.] [189]에 있어서, 어댑터는 D 도메인을 포함하고, 선택적으로 어댑터는 서열번호 17 내지 26 및 27 또는 서열번호 44 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0412] [191.] [90] 내지 [190] 중 어느 하나에 있어서, 어댑터는 2개의 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0413] [192.] [191]에 있어서, 2개의 ADBD는 (a) 동일하거나, (b) 동일한 항원 결정기에 결합하거나, (c) 동일한 항원의 상이한 AD에 결합하거나, 또는 (d) 동일한 세포 상의 상이한 항원에 결합하거나, 또는 (e) 상이한 세포 상의 상이한 항원에 결합하는, 방법;

- [0414] [193.] [191] 또는 [192]에 있어서, 어댑터는 2개의 ASBD를 포함하는, 방법;
- [0415] [194.] [191], [192] 및 [193] 중 어느 하나에 있어서, 어댑터는 2개의 D 도메인을 포함하고, 선택적으로 어댑터는 서열번호 44 내지 1079의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 방법;
- [0416] [195.] [191] 또는 [192]에 있어서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 ASBD인 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0417] [196.] [195]에 있어서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 D 도메인인 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0418] [197.] [90] 내지 [196] 중 어느 것에 있어서, 어댑터는 BCMA, CS1, HER2, CD123, CD19, CD22, TACI, BAFFR 및 PDL1로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0419] [198.] [197]에 있어서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 44 내지 338 및 339의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0420] [199.] [197]에 있어서, 어댑터는 CS1에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 780 내지 794 및 795의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0421] [200.] [197]에 있어서, 어댑터는 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 340 내지 772 및 773의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0422] [201.] [197]에 있어서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 1030 내지 1058 및 1059의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0423] [202.] [197]에 있어서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 1060 내지 1068 및 1069의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0424] [203.] [197]에 있어서, 어댑터는 HER2에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 800 내지 839 및 840의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0425] [204.] [197]에 있어서, 어댑터는 TACI 또는 BAFFR에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0426] [205.] [197]에 있어서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD를 포함하고, 선택적으로 ADBD는 서열번호 1010 내지 1016, 1074 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함하는, 방법;
- [0427] [206.] [90] 내지 [205] 중 어느 하나에 있어서, 어댑터는 이중특이적인, 방법;
- [0428] [207.] [206]에 있어서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD 및 CS1에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0429] [208.] [206]에 있어서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0430] [209.] [206]에 있어서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0431] [210.] [206]에 있어서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0432] [211.] [90] 내지 [210]에 있어서, 표적 세포는 종양 세포인, 방법;
- [0433] [212.] [211]에 있어서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병, 척수형성이상증, 유방암 및 난소암으로부터 선택되는, 방법;
- [0434] [213.] [211]에 있어서, 종양 세포는 다발성 골수종인, 방법;
- [0435] [214.] [211]에 있어서, 적어도 1종의 표적 세포는 종양 세포인, 방법;
- [0436] [215.] [211]에 있어서, 제1 표적 세포 및 제2 표적 세포는 종양 세포인, 방법;
- [0437] [216.] [215]에 있어서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 동일한 유형인, 방법;
- [0438] [217.] [215]에 있어서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 상이한 유형인, 방법;
- [0439] [218.] [214] 또는 [215]에 있어서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병, 척수형성이상증, 유방암 및 난소암으로부터 선택되는, 방법;

- [0440] [219.] [214] 또는 [215]에 있어서, 종양 세포는 다발성 골수종인, 방법;
- [0441] [220.] [90] 내지 [219] 중 어느 하나에 있어서, CAR을 발현하는 세포는 면역 효과기 세포인, 방법;
- [0442] [221.] [220]에 있어서, 면역 효과기 세포는 T 세포인, 방법;
- [0443] [222.] [220]에 있어서, 면역 효과기 세포는 NK 세포인, 방법;
- [0444] [223.] [90] 내지 [222] 중 어느 것에 있어서, CAR을 발현하는 세포는 표적 세포를 사멸시키는, 방법;
- [0445] [224.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [0446] (a) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및
- [0447] (b) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [0448] 조작된 세포는 시험관내 검정에서 CD45 AD 발현 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 조작된 세포는 CD45 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 면역 효과기 세포;
- [0449] [225.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [224]에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [0450] [226.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [224]에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [0451] [227.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [224]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0452] [228.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [224]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0453] [229.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [224]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0454] [230.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [224]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0455] [231.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [224]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0456] [232.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [224]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0457] [233.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [224]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0458] [234.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [0459] (a) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및
- [0460] (b) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [0461] 제1 AD는 적어도 1종의 인간 CD45 AD가 아니고, 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 CD45 AD 발현 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 여기서 어댑터는 제1 AD 및 적어도 1종의 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 여기서 조작된 세포는 적어도 1종의 인간 CD45 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 효과기 세포;
- [0462] [235.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [234]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 CD45를 발현하고, 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0463] [236.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [234]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접

촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 CD45를 발현하고, 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;

- [0464] [237.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, [234]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 암 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 암 세포는 CD45를 발현하고, 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0465] [238.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서,
- [0466] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0467] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0468] [239.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0469] [240.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0470] [241.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서,
- [0471] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0472] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0473] [242.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0474] [243.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0475] [244.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서,
- [0476] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0477] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0478] [245.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0479] [246.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0480] [247.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서,
- [0481] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0482] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0483] [248.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;

- [0484] [249.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0485] [250.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서,
- [0486] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0487] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0488] [251.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0489] [252.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0490] [253.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서,
- [0491] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0492] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0493] [254.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0494] [255.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0495] [256.] 혈액암을 치료하는 방법으로서,
- [0496] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0497] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0498] [257.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [234]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0499] [258.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [234]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0500] [259.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [0501] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 CAR; 및
- [0502] (b) 조작된 세포 상에서 제1 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [0503] 조작된 세포는 제1 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 면역 효과기 세포;
- [0504] [260.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [259]에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법;
- [0505] [261.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [259]에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법;

- [0506] [262.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0507] [263.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0508] [264.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0509] [265.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0510] [266.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0511] [267.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [259]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0512] [268.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [259]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0513] [269.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, [259]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 암 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 암 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [0514] [270.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서,
- [0515] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0516] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0517] [271.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0518] [272.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [259]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0519] [273.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서,
- [0520] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0521] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0522] [274.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0523] [275.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터에 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [259]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0524] [276.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서,
- [0525] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및

- [0526] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0527] [277.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0528] [278.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [259]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0529] [279.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서,
- [0530] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0531] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0532] [280.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0533] [281.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [259]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0534] [282.] 혈액암을 치료하는 방법으로서,
- [0535] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0536] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0537] [283.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [259]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [0538] [284.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [259]에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [0539] [285.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [0540] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 CAR; 및
- [0541] (b) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [0542] 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 제2 AD를 발현하는 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 조작된 세포는 제2 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 효과기 세포;
- [0543] [286.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [0544] (a) 키메라 항원 수용체(CAR)로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 CAR; 및
- [0545] (b) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [0546] 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 제2 AD를 발현하는 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 조작된 세포는 제2 AD

를 발현하지 않는, 조작된 인간 효과기 세포;

- [0547] [287.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0548] [288.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0549] [289.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0550] [290.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0551] [291.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [0552] [292.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0553] [293.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0554] [294.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 암 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 제2 AD는 암 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0555] [295.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서,
- [0556] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0557] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0558] [296.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0559] [297.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0560] [298.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서,
- [0561] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0562] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0563] [299.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0564] [300.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는

증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;

- [0565] [301.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서,
- [0566] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0567] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 림프구 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0568] [302.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 림프구 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0569] [303.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 림프구 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0570] [304.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서,
- [0571] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0572] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 이식과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0573] [305.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 이식과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0574] [306.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 이식과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0575] [307.] 혈액암을 치료하는 방법으로서,
- [0576] (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [0577] (b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 혈액암과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0578] [308.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 혈액암과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0579] [309.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [285] 또는 [286]에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 혈액암과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [0580] [310.] 단리된 어댑터 폴리펩타이드로서, (1) 항원 결정기(AD) 및 (b) 하나 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하되,
- [0581] 적어도 하나의 ADBD는 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하고, [234]에 따른 조작된 세포의 존재 하에서 어댑터를 CD45 AD 발현 표적 세포와 접촉시키는 것은 시험관내 검정에서 표적 세포에 대한 조작된 세포에 의한 면역 반응을 지시할 수 있는, 단리된 어댑터 폴리펩타이드.

도면의 간단한 설명

- [0582] **도 1A 내지 도 1D:** CD123-특이적(cg06) 및 BCMA-특이적(bc-40) CAR의 세포용해 활성도를 1:4 내지 1:64 범위의 효과기 세포 대 표적 세포비를 사용하여 종양의 패널 상에서 공지된 표적-특이성(α 3D)이 없는 CAR과 비교한 도면. 간략하면, bc40, cg06 또는 α 3D CAR을 발현하는 20,000개의 T 세포를 증가하는 수의 $CD123^+/BCMA^-$ 종양 표적(MOLM13)(**도 1A**); $CD123^-/BCMA^+$ 종양 표적(H929)(**도 1B**); $CD123^-$ 종양 표적(RAJI)(**도 1C**); 또는 $CD123^+/BCMA^-$

종양 표적(MOLM13)(도 1D)과 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다.

도 2A 내지 도 2B: 어댑터 결합은 어댑터 및 CAR 결합 특이성과 연관된다는 것을 도시한 도면. 주카트 NFAT-루시퍼라제 리포터 세포에 음성 대조군 CAR(α 3D), AFP(p26)-결합 CAR(af03) 또는 BCMA-결합 CAR(bc40)을 형질도입하였다. **도 2A**, CAR 형질도입된 주카트 세포를 0.5 μ g의 어댑터 단백질(4℃에서 20분 동안)과 인큐베이션시키고, 세척하고, 이어서 항-HIS PE(클론 J095G46, 20분 동안 4℃)로 염색하였다. **도 2B**는 모의 형질도입된 주카트 세포에 대한 FLAG 염색에 기초한 CAR 발현(클론 L5)을 나타낸 도면.

도 3A 내지 도 3C는 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터 특이성이 표적 세포의 용해를 유도하는 것을 나타내는 도면. **도 3A**에서, 40,000개의 CD123⁺BCMA⁻ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 BCMA-결합 CAR(bc40)이 형질도입된 20,000개의 T 세포(1:2의 E:T비, 공여자 D14-053017, 7일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 다양한 어댑터와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 MOLM13-GFP/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 동일한 비율에서 배양된 CD123-특이적 CAR T 세포(cg06)의 대조군을 용해에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다. **도 3B**에서, 40,000개의 CD123⁺BCMA⁻ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 AFP-결합 CAR(Af03 또는 Af05)이 형질도입된 20,000개의 T 세포(1:2의 E:T비, 공여자 D16-061317, 7일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 CD123(cg06)-AFP(p26) 어댑터와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 MOLM13-GFP/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 동일한 비율에서 배양된 CD123-특이적 CAR T 세포(cg06)의 대조군을 용해에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다. **도 3C**에서 40,000개의 BCMA⁺ NCI H929-GFP/루시퍼라제 세포를 모의 형질도입되거나 또는 AFP-결합 CAR(Af03 또는 Af05)이 형질도입된 10,000개의 T 세포(1:4의 E:T비, 공여자 D15-062017, 8일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 bc40-AFP(p26) 어댑터와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 NCI-H929-GFP/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다.

도 4A 내지 도 4D는 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터 특이성이 CAR T 세포에 의한 사이토카인 생산을 유도하는 것을 나타내는 도면. **도 4A** 및 **4B**에서, BCMA-결합 CAR(bc40)이 형질도입된 공여자 D14-053017 T 세포를 CD123⁺BCMA⁻ MOLM13 세포(25,000개 T 세포 및 표적 세포)의 존재 또는 부재 하에서 다양한 어댑터와 함께 밤새 배양하였다. 배양된 상청액을 수집하고, IL-2(**도 4A**) 및 IFN- γ (**도 4B**)의 생산에 대해서 평가하였다.

도 4C 및 **도 4D**에서, AFP-결합 CAR(Af03 및 Af05)이 형질도입된 공여자 D15-062017 T 세포를 CD123⁺BCMA⁻ MOLM13 세포(25,000개의 T 세포 및 표적 세포)의 존재 또는 부재 하에서 cg06-AFP(p26) 어댑터와 함께 밤새 배양하였다. 배양된 상청액을 수집하고, IL-2(**도 4C**) 및 IFN- γ (**도 4D**)의 생산에 대해서 평가하였다.

도 5: 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터 특이성이 CAR T 세포의 증식을 유도하는 것을 나타내는 도면. AFP-결합 CAR(Af03)이 형질도입된 공여자 D16-062717 세포를 CFSE 표지하였고(0.5 μ M에서 10분), 이어서 미토마이신-C 처리된 CD123⁻BCMA⁺ NCI-H929 세포(25,000)의 존재 또는 부재 하에서 CD123-특이적 어댑터 또는 BCMA-특이적 어댑터의 존재 하에서 72시간 동안 배양하였다(25,000). 72시간에, 세포를 CD3에 대해서 염색하였고, 이어서 유세포 분석법을 통해서 CD3⁺ 세포의 절대수에 대해서 분석하였다.

도 6A 및 도 6B는 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터가 CAR-발현 주카트 NFAT-루시퍼라제 리포터 세포에 의해서 신호전달을 유도하는 방법을 나타낸 도면. **도 6A**에서, BCMA-결합 CAR(bc40)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 CD123⁺BCMA⁻ MOLM14 세포의 존재 또는 부재 하에서 다양한 어댑터 단백질의 존재 하에서 5시간 동안 배양하고, 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다. **도 6B**에서, AFP(p26)-결합 CAR(af03)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 BCMA⁺ NCI-H929 세포의 존재 또는 부재 하에서 비특이적 α 3D-어댑터 또는 BCMA-특이적 Bc40-어댑터 단백질의 존재 하에서 5시간 동안 배양하고, 이어서 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다.

도 7A 및 7B는 BCMA 항원 결정기를 갖는 CD123-특이적 어댑터가 BCMA-특이적 D 도메인 CAR(bc40) 또는 BCMA-특이적 scFv CAR(c11D5-3)과 함께 기능할 수 있음을 나타내는 도면. **도 7A**에서, 40,000개의 CD123⁺BCMA⁻ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 비-특이적 CAR(α 3D), BCMA-결합 D 도메인 CAR(bc40) 또는 BCMA-결합 scFv CAR(c11D5-

3)이 형질도입된 20,000개의 T 세포(1:2의 E:T비, 공여자 D14-062717, 9일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 Cg06-BCMA 어댑터와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 MOLM13-GFP/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 실선은 계산된 3-파라미터 비선형 곡선을 나타내고, c11D5-3에 대한 점선은 단지 예시의 목적을 위해서 존재한다. **도 7B**에서, $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 어댑터 단백질의 부재 하에서 형질도입된 T 세포와 함께 **도 7A**에서와 동일한 실험으로 배양하였다.

도 8A 및 **도 8B**는 AFP-특이적 CAR이 다양한 어댑터 단백질과의 인큐베이션을 통해서 CD123 및 BCMA-결합 능력을 동시에 가질 수 있다는 것을 나타낸 도면. AFP(p26)-결합 CAR(af03)이 형질도입된 10^5 개의 주카트 NFAT-루시퍼라제를 BCMA- 대 CD123-특이적 어댑터(20분 동안 4℃)의 다양한 비에서 총 0.5μg의 어댑터 단백질과 인큐베이션 시키고, 세척하고, 이어서 CD123-Fc 및 바이오틴일화된 BCMA(각각 0.5μg)와 인큐베이션시켰고(20분 동안 4℃), 세척하고, 이어서 항-Fc A488 및 스트렙타비딘-PE를 사용하여 결합을 검출하였다. **도 8A**는 각각의 표적 단백질에 대한 CD123-결합 및 BCMA-결합의 유세포 분석법 분석을 제공하고, **도 8B**는 **도 8A**에 제시된 A488 MFI(CD123-결합, 좌측 축) 및 PE MFI(BCMA-결합, 우측 축) 유세포 분석법 데이터의 평균 형광 강도(MFI)의 비교를 제공한 도면.

도 9A 및 **9B**는 이중-결합 도메인 어댑터 단백질이 단일-결합 도메인 어댑터 단백질보다 CAR-발현 주카트 NFAT-루시퍼라제 리포터 세포에 의해서 향상된 신호전달을 유도한다는 것을 나타낸 도면. **도 9A**에서, AFP(p26 도메인)-결합 CAR(af03)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 $CD123^{+}$ MOLM13 또는 $CD123^{-}$ 결핍 MOLM13 세포의 존재 하에서 $CD123$ -특이적 Cg06-어댑터(Cg06-p26) 또는 Cg06-이중 어댑터 단백질(Cg06-p26-Cg06)의 존재 하에서 5시간 동안 배양하고, 이어서 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다. CRISPR/Cas9 유전자 조작 기술을 사용하여 $CD123$ 결핍 세포를 생성시켰다. **도 9B**에서, AFP(p26 도메인)-결합 CAR(af03)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 $BCMA^{+}$ U266 세포의 존재 또는 부재 하에서 BCMA-특이적 Bc40-어댑터(Bc40-p26) 또는 Bc40-이중 어댑터 단백질 (Bc40-p26-Bc40)의 존재 하에서 5시간 동안 배양하고, 이어서 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다.

도 10은 인간 FcRn에 대한 절두된 p26 및 전장 p26의 결합이 pH 의존적임을 나타낸 도면.

도 11A 내지 **도 11D**는 CS1(SLAMF7, CRACC, CD319) 특이적 ADBD를 포함하는 어댑터가 세포내 신호전달 및 CS1 양성 종양의 사멸을 조절하는 것을 나타내는 도면. **도 11A**에서, cc02 및 cc08 ADBD는, af59-CAR 발현 JNL10 세포(**도 11A**) 및 CS1 양성 종양 세포주, MM.1S의 존재 하에서 배양된 경우 가장 강력한 NFAT 신호전달을 나타내었다. **도 11B**는 CS1 및 BCMA 둘 다에 결합할 수 있는 이중특이적 bc98-p26-cc02 어댑터가 단일특이적 BCMA-결합 bc98-p26-α3DQ19E 어댑터 및 단일특이적 CS1-결합 α3DQ19E-p26-cc02 어댑터보다 신호를 전달하는 능력에서 보다 강력하였음을 나타낸다. **도 11C** 및 **도 11D**는 이중특이적 bc98-p26-cc02가 HT929(BCMA 및 CS1 둘 다의 높은 발현; **도 11C**) 및 MM.1S(높은 BCMA, 낮은 CS1; **도 11D**)를 사멸시키는데 있어서 효과적인 어댑터임을 나타낸다.

도 12A 내지 **도 12C**는, HER2 결합 ADBD를 포함하는 어댑터가 HER2-양성 SKBR3 종양과 함께 배양된 Af59-CAR 발현 JNL10-세포에서 신호전달을 유도한다는 것을 나타낸, 도면. **도 12A**는 eb08 HER2-결합 ADBD를 포함하는 어댑터가 이 검정에서 가장 강력한 자극제였다는 것을 나타낸, 도면. **도 12B**는, eb08를 포함하는 어댑터에 의해서 매개되는 JNL10 세포에서의 NFAT 신호전달이, zHERs:4를 포함하는 어댑터에 의해서 매개된 것보다 더 크고, 9.29를 포함하는 어댑터에 의해서 매개된 것과 대등하고, G3 및 zHER2:342의 것보다 더 낮다는 것을 나타낸, 도면. **도 12C**는 HER2-결합 eb08 또는 eb04를 포함하는 어댑터가 종양 용해를 용량-의존적인 방식으로 조절하는 것을 입증한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 과학 용어 및 기술 용어는 본 개시내용이 속한 관련 분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

실시형태가 본 명세서에서 "포함하는"이라는 언어와 함께 기술된 모든 경우에, "로 이루어진" 및/또는 "로 본질적으로 이루어진"이라는 용어로 기술된 달리 유사한 실시형태가 또한 제공되는 것으로 이해된다. 그러나, 청구항에서 이행 어구로서 사용되는 경우, 각각은 별개로, 그리고 적합한 법적 및 사실적 맥락에서 해석되어야 한다

(예를 들어, "포함하는"은 개방형 구로 더 많이 간주되는 한편, "로 이루어진"은 더욱 배타적이고, "로 본질적으로 이루어진"은 그 중간임).

- [0586] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 달리 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다.
- [0587] 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 구에서 사용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 A 및 B 둘 다; A 또는 B; A(단독); 및 B (단독)을 포함하도록 의도된다. 유사하게, "A, B, 및/또는 C"와 같은 구절에서 사용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 하기의 실시형태 각각을 포함하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).
- [0588] 측정 가능한 값, 예컨대, 양, 시간 기간 및 당업계에 공지된 다른 측정 가능한 값을 지칭하는 경우 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약"은 명시된 값으로부터의 $\pm 20\%$ 또는 일부 실시형태에서 $\pm 10\%$, 또는 일부 실시형태에서 $\pm 5\%$, 또는 일부 실시형태에서 $\pm 1\%$, 또는 일부 실시형태에서 $\pm 0.1\%$ 의 변경을 포함하는 의미이고, 이와 같이 그러한 변화는 개시된 방법을 수행하기에 적절하다.
- [0589] 용어 "단백질" 및 "폴리펩타이드"는 펩타이드 결합을 통해 연결된 아미노산으로부터 유래된 단위를 포함하는 생물학적 중합체를 지칭하도록 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용되고; 단백질은 2개 이상의 폴리펩타이드 체로 구성될 수 있다.
- [0590] "세포 표면 수용체"는 신호를 수신할 수 있고 이러한 신호를 세포의 형질막을 가로질러 전달할 수 있는 분자 및 분자 복합체를 지칭한다. 본 명세서에서 제공되는 세포 표면 수용체의 예는 활성화된 인테그린 수용체, 예를 들어, 전이성 세포 상의 활성화된 $\alpha v \beta 3$ 인테그린 수용체이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "세포 표면 수용체"는 또한 관심대상 항원 결정기 표적에 결합할 수 있는 CAR을 함유하는 세포 표면 상에서 발현된 분자를 포함한다. 용어 "수용체"는 분자(예를 들어, 리간드)에 결합하거나 다른 방식으로 이와 상호작용하고 세포에 대한 리간드의 효과를 매개하는 세포-회합된 단백질을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 수용체와 상호작용하는 분자는 생활성 분자이다. 막-결합된 세포-표면 수용체는 세포의 리간드-결합 도메인, 막-스패닝 도메인, 및 전형적으로 신호 전달에서 수반되는 세포내 효과기 도메인을 포함하는 다중 도메인 구조를 특징으로 한다.
- [0591] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR" 또는 "CAR들"은 세포, 예컨대, 면역 세포(예를 들어, T 세포 예컨대, 미경험 T 세포, 중앙 기억 T 세포, 효과기 기억 T 세포, NK 세포, NKT 세포 또는 이들의 복수 또는 조합물) 상에 항원 또는 표적 특이성을 접목하는 조작된 키메라 폴리펩타이드를 지칭한다. CAR은 인공 T-세포 수용체, 키메라 T-세포 수용체 또는 키메라 면역수용체로도 알려져 있다. CAR은 세포 면역-기능 수용체 또는 어댑터 분자와 구조적 또는 기능성 특성을 공유한다. 동족(cognate) 항원에 대한 결합 시에, CAR은 세포독성 세포를 활성화시키거나 불활성화시킬 수 있는데, 여기서 그것은 배치되거나 세포의 항종양 활성도를 조절하거나 세포 면역 반응을 달리 조절할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR은 T 세포 수용체(TCR, 예를 들어, T 세포 수용체 복합체와 연관된 제타 체) 또는 자연 살해 세포 수용체(NKR)로부터의 하나 이상의 요소(예를 들어, 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 (1) 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 하나 초과 의 항원 결정기 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 동일한 항원의 상이한 항원 결정기, 상이한 항원 상의 상이한 항원 결정기 또는 상이한 표적 세포에 의해서 발현되는 항원 결정기에 결합하는 하나 초과 의 항원 결정기 결합 도메인을 포함한다.
- [0592] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "면역 세포"는 항원 제시 세포, B-세포, 호염기구, 세포독성 T-세포, 수지상 세포, 호산구, 과립구, 헬퍼 T-세포, 백혈구, 림프구, 대식세포, 비만 세포, 기억 세포, 단핵구, 자연 살해 세포, 호중구, 포식세포, 형질 세포 및 T-세포를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는, 포유동물 면역계의 세포를 지칭한다.
- [0593] 용어 "T-세포" 및 "T-림프구"는 상호 교환 가능하고, 본 명세서에서 동의적으로 사용된다. 예는 미경험 T 세포, 중앙 기억 T 세포, 효과기 기억 T 세포 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0594] 본 명세서에서 사용된 용어로서 "자가유래"는 추후에 재도입될 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0595] 본 명세서에서 사용된 용어로서 "동종이계"는 물질이 도입되는 개체와 동일한 종의 상이한 동물로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다. 하나 이상의 유전자좌의 유전자가 동일하지 않은 경우, 둘 이상의 개체가 서로 동종이계라고 한다. 일부 양상에서, 동일한 종의 개체로부터의 동종이계 물질은 유전적으로 항원과 상호작용하기에 충

분하지 않을 수 있다.

- [0596] 용어 "효과기 세포"는 하나 이상의 FcR을 발현하고 효과기 기능을 수행하는 백혈구이다. 바람직하게는, 이러한 세포는 적어도 Fc γ RIII를 발현하고, ADCC 효과기 기능을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T 세포 및 호중구를 포함하고, 특정 실시형태에서, PBMC 및 NK 세포가 바람직하다. 효과기 세포는 본 명세서에 기술되거나 관련 분야에 공지된 바와 같이 이의 네이티브 공급원으로부터, 예를 들어, 혈액 또는 PBMC로부터 분리될 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 효과기 세포는 인간 효과기 세포이다.
- [0597] 용어 "효과기 기능"은 분화된 세포의 특수 면역 기능을 지칭한다. T-세포의 효과기 기능은, 예를 들어, 사이토카인 분비를 비롯한 헬퍼 활성 또는 세포용해성 활성일 수 있다.
- [0598] 용어 "면역 반응"은 선천 면역, 체액 면역, 세포 면역, 면역, 염증성 반응, 후천(적응) 면역, 자가면역 및/또는 과다활성 면역을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 면역을 지칭한다. 면역 반응의 지시인자는 면역 세포에 의한 사이토카인의 분비, 면역 세포 집단의 확장, 항체의 생산, 세포독성 세포의 탈과립화 및 표적 세포의 사멸을 포함할 수 있다. 이러한 지시인자는 쉽게 입수 가능한 검정, 예를 들어, 당업계에 공지된 ELISA 또는 ELISpot을 사용하여 일상적으로 측정될 수 있다.
- [0599] 용어 "어댑터"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 항원 결정기(AD) 및 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 멀티-도메인 가용성 단백질을 지칭하며, 여기서 ADBD는 제2 AD에 결합한다. AD 및 ADBD에 더하여, 어댑터는 추가적인 AD, 추가적인 ADBD 및/또는 다른 추가적인 도메인을 포함할 수 있다.
- [0600] 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된 바와 같은 용어 "항체" 또는 "면역글로불린"은 전체 항체를 포함한다. 전체 항체는 다이설파이드 결합으로 상호연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2, 및 CH3인 3개의 도메인으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 C1인 1개의 도메인으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FW)으로 명명된 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FW로 구성된다: FW1, CDR1, FW2, CDR2, FW3, CDR3, FW4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역글로불린이 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 효과기 세포) 및 고전적 보체계의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자에 결합하는 것을 매개할 수 있다.
- [0601] 용어 "항체 단편" 등은 항체의 임의의 기능성 도메인, 예컨대, 항원-결합 단편 또는 이의 단일 쇠, 효과기 도메인 및 셀비지 수용체 결합 에피토프 또는 이의 부분을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 항체 단편은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편, 다이설파이드-연결된 Fv(sdFv), VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편, scFv, 미니바디, BiTE, Tandab, 다이아바디((VL-VH)₂ 또는 (VH-VL)₂), 단일 도메인 항체(예를 들어, sdAb, 예컨대, 나노바디(VL 또는 VH)), 및 낙타 VHH 도메인) 및 항체 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, "항체 단편"은 항원-결합 부위 또는 항체의 에피토프 결합 부위에 상응한다. 다른 실시형태에서, "항체 단편"은 항체의 다른 기능성 영역, 예컨대, 효과기 도메인 또는 이의 부분 또는 셀비지 수용체 결합 에피토프 또는 이의 부분에 상응한다.
- [0602] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "단일 쇠 가변 단편(들)" 또는 "scFv" 항체는 링커 펩타이드에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄 만의 가변 영역만 포함하는 항체(예를 들어, 항체 단편)의 형태를 지칭한다. scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 또는 VH-링커-VL을 포함할 수 있다. ScFv 항체는 일반적으로 220 내지 250개 아미노산 길이이고, 링커 10 내지 25개 아미노산 길이를 함유한다.
- [0603] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어, "Fc 영역" 또는 단순히 "Fc"는 면역글로불린 쇠 불변 영역, 바람직하게는 면역글로불린 중쇄 불변 영역 또는 이의 부분의 카복실-말단 부분을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 면역글로불린 Fc 영역은 (1) CH1 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인, (2) CH1 도메인 및 CH2 도메인, (3) CH1 도메인 및 CH3 도메인, (4) CH2 도메인 및 CH3 도메인 또는 (5) 2개 이상의 도메인의 조합물 및 면역글로불린 힌지 영역을 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 면역글로불린 Fc 영역은 적어도 면역글로불린 힌지 영역, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하고, 바람직하게는 CH1 도메인이 없다. 일 실시형태에서, 중쇄 불변 영역이 유래되는 면역글로불린의 클래스는 IgG(Ig γ)(γ 서브클래스 1, 2, 3 또는 4)이다. 면역글로불린의 다른 클래스 IgA(Ig α), IgD(Ig δ), IgE(Ig ϵ) 및 IgM(Ig μ)를 사용할 수 있다. 적절한 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 선택

은 미국 특허 제5,541,087호 및 제5,726,044호에 상세하게 논의되어 있고, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다. 특정 면역글로불린 클래스 및 서브클래스로부터의 특정 면역글로불린 중쇄 불변 영역 서열을 선택하여 특별한 결과를 달성하는 것은 관련 분야의 기술 수준 내에 속하는 것으로 간주된다. 면역글로불린 Fc 영역을 암호화하는 DNA 작제물의 부분은 바람직하게는 힌지 도메인의 적어도 일부를 포함하고, 바람직하게는 Fc 감마의 CH3 도메인 또는 IgA, IgD, IgE, 또는 IgM 중 임의의 것 내의 상동성 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 또한, 면역글로불린 중쇄 불변 영역 내의 아미노산의 치환 또는 결실이 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물의 실시에서 유용할 수 있는 것으로 생각된다. 일례는 Fc 수용체에 대한 친화성이 감소된 Fc 변이체를 생성시키기 위해 상부 CH2 영역 내에 아미노산 치환을 도입하는 것일 것이다(Cole, J. Immunol. 159: 3613 (1997)).

[0604] "항체-의존적 세포-매개 세포독성" 또는 "ADCC"는 Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예를 들어, 자연 살해(NK) 세포, 호중구, 및 대식세포)가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고, 이어서 표적 세포의 용해(또는 다른 세포독성 효과)를 야기하는 세포-매개 반응을 지칭한다. 관심대상 분자의 ADCC 활성도를 평가하기 위해, 관련 분야에 공지된 임의의 시험관내 ADCC 검정, 예컨대 미국 특허 제5,500,362호 또는 제5,821,337호에 기술된 것을 사용할 수 있다. 이러한 검정에 대한 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 대안적으로 또는 추가로, 관심대상 분자의 ADCC 활성도를 생체내에서, 예를 들어, 동물 모델, 예컨대 문헌[Clynes et al. PNAS 95:652-656 (1998)]에 개시된 것에서 평가할 수 있다.

[0605] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "항원 결정기 결합 도메인" 또는 "ADBD"는 표적 항원 결정기(AD)에 대한 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 폴리펩타이드(예를 들어, 어댑터 또는 CAR)의 서열을 지칭한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 항체 또는 항체 단편 서열(예를 들어, D 도메인 또는 어피바디)을 기반으로 하지 않는 항원-결합 항체 단편, scFv 또는 항원-결합 펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 비 항체-기반 결합 스캐폴드(예를 들어, D 도메인, 어피바디, 피브로넥틴 도메인, 나노바디, 리포칼린 도메인, 안키린 도메인, 맥시바디, 단백질 A 도메인 또는 아필린 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서 ADBD는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 항체-기반 결합 서열이다. 일부 실시형태에서 ADBD는 scFv 또는 도메인 항체(dAb)이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 세포의 표면 상의 표적 항원에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 면역 효과기 세포의 표면 상의 표적 항원에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 성장 인자 수용체 또는 호르몬 수용체에 결합하는 능력을 갖는다.

[0606] 특정 실시형태에서, ADBD는 표적 항원 결정기에 대한 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 비 항체-스캐폴드 기반 폴리펩타이드 서열이다. 일부 실시형태에서, 비-항체 기반 ADBD는 세포의 표면 상의 표적 항원에 결합하는 능력을 갖는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 비-항체 기반 ADBD는 성장 인자 수용체 또는 호르몬 수용체에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, ADBD는 표적 항원 결정기에 대한 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 세포의 표면 상의 표적 항원에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 성장 인자 수용체 또는 호르몬 수용체에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 혈청 단백질 상의 표적 항원에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다.

[0607] 용어 "특이적으로 결합한다" 또는 "에 대한 선택적 친화성을 갖는"은 결합체, 예컨대, 어댑터 또는 CAR이 표적 에피토프에 관련되지 않은 단백질을 포함하는 대안적인 물질보다 더욱 빈번하게, 더욱 신속하게, 더 긴 기간 동안, 더 큰 친화성으로, 또는 상기의 것들의 일부 조합으로 에피토프, 단백질 또는 표적 분자에 반응 또는 회합하는 것을 의미한다. 상이한 종에서의 상동성 단백질 사이의 서열 동일성으로 인해, 몇몇 실시형태에서, 특이적 결합은 1개 초과 종에서의 단백질 또는 표적을 인식하는 결합체를 포함할 수 있다. 유사하게, 상이한 단백질의 폴리펩타이드 서열의 특정 영역 내에서의 상동성으로 인해, 특이적 결합은 1개 초과 단백질 또는 표적을 인식하는 결합체를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 제1 표적에 특이적으로 결합하는 결합체는 제2 표적에 특이적으로 결합할 수 있거나 또는 결합하지 않을 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, "특이적 결합"은 배타적인 결합, 예를 들어, 단일 표적에 결합하는 것을 (포함할 수는 있지만) 필수적으로 요구하는 것은 아니다. 따라서, 특정 실시형태에서, 결합체는 1개 초과 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정 실시형태에서, 다중 표적은 결합체 상의 동일한 항원-결합 부위에 의해서 결합될 수 있다.

[0608] 용어 "링커", "스페이서" 및 "힌지"는 어댑터 CAR의 2개 이상의 달리 독립적인 기능성 도메인 사이에 위치한 펩타이드 또는 다른 화학 연결을 지칭하도록 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 예를 들어, 링커는 항원 결정기 도메인과 어댑터의 항원 결정기 결합 도메인 사이에 위치될 수 있다. 유사하게, 링커는 2개의 항원

결정기 결합 도메인 또는 항원 결합 도메인과 CAR의 막관통 도메인 사이에 위치될 수 있다. 어댑터의 2개 이상의 도메인을 커플링시키기에 적합한 링커는 본 명세서에 기재되어 있고/있거나 달리는 관련 분야의 당업자에게 명백할 것이다.

- [0609] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "작동 가능하게 연결된"은 2개의 분자 각각이 각각의 분자가 단독으로 갖는 기능적 활성(각각의 분자가 기능 활성을 갖는 것으로 가정함)을 적어도 약간의 수준으로 유지하도록 2개의 분자가 부착되는 것을 나타낸다. 하나의 분자에 기능적 활성이 없었을 경우의 실시형태에서, 이러한 분자는 다른 분자가 그의 기능적 활성을 적어도 약간의 수준으로 유지하면 또 다른 분자와 작동 가능하게 연결된다. 작동 가능하게 연결된 2개의 비-기능 분자의 연결을 또한 지칭할 수 있다. 2개의 분자가 직접적으로 또는 간접적으로(예를 들어, 링커를 통해) 부착되는지를 막론하고 이들이 "작동 가능하게 연결"될 수 있다.
- [0610] "표적"은 어댑터 또는 CAR 또는 어댑터 또는 CAR, 예컨대, 항원 결정기 결합 도메인의 성분에 의해서 결합될 수 있는 임의의 분자 또는 분자의 조합물을 지칭한다.
- [0611] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "표적 세포"는 질환에 수반되고 본 명세서에 제공된 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조성물에 의해 표적화될 수 있는 세포를 지칭한다. 표적 세포는 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조성물에 의해서 표적화될 수 있는 대상체(예를 들어, 인간 또는 동물) 내의 임의의 세포를 포함한다. 표적 세포는 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조성물에 의해서 특이적으로 결합된 표적을 발현 또는 과발현하는 세포일 수 있다.
- [0612] "표적에 대한 결합 친화성", "표적에 대한 결합"과 같은 표현 및 당업계에 공지된 유사한 표현은 친화성 상수, 예를 들어, 주어진 항원 농도에서 회합 및 해리되는 어댑터의 양을 결정하는 것을 통해 직접적으로 측정될 수 있는 폴리클로날의 특성을 지칭한다. 경쟁 분석, 평형 분석 및 미세열량측정 분석 및 표면 플라즈몬 공명 상호작용을 기초로 하는 실시간 상호작용 분석(예를 들어, Biacore(등록상표) 기기를 사용함)과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 상이한 방법을 사용하여 분자 상호작용을 특징규명할 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Neri *et al.*, Tibtech 14: 465-470 (1996), 및 Jansson *et al.*, J. Biol. Chem. 272: 8189-8197 (1997)]에 기술되어 있다.
- [0613] 용어 "항원 결정기" 및 "에피토프"는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용되며, 특정 결합제(예를 들어, 어댑터 또는 CAR)를 인식되고, 이에 의해서 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 분자(예를 들어, 관심대상 표적 또는 어댑터)의 부분을 지칭한다. 인식되는 분자가 폴리펩타이드인 경우, 에피토프는 단백질의 3차 접힘에 의해서 병치되는 인접 아미노산 및 비인접 아미노산 및/또는 분자(예컨대, 탄수화물)의 화학적 활성 표면기로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성 시 유지되는 반면, 3차 접힘에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 단백질 변성 시 상실된다. 에피토프는 전형적으로 적어도 3개의 아미노산, 보다 일반적으로는 적어도 5개 또는 8 내지 10개의 아미노산을 고유한 공간 형상으로 포함한다.
- [0614] 본 명세서에서 용어가 사용된 바와 같이 "로부터 유래된"은 제1 분자와 제2 분자 간의 상호작용을 나타낸다. 그것은 일반적으로 제1 분자와 제2 분자 간의 구조적 유사성을 지칭하고, 제2 분자로부터 유래된 제1 분자에 대한 공정 또는 공급원 제약을 함축하거나 포함하지 않는다. 예를 들어, CD3제타 분자로부터 유래된 세포내 신호전달 도메인의 경우, 세포내 신호전달 도메인은 필요한 기능, 즉, 적절한 조건 하에서 신호를 생성시키는 능력을 갖도록 충분한 CD3제타 구조를 보유한다. 그것은 세포내 신호전달 도메인을 생성시키는 특별한 방법을 함축하지 않거나 이에 대한 제한을 포함하지 않으며, 예를 들어, 그것은 세포내 신호전달 도메인을 제공하기 위해서, CD3제타 서열로부터 시작해야 하고, 원치않는 서열을 결실시키거나 돌연변이를 도입하여 세포내 신호전달 도메인에 도달해야 한다는 것을 의미하지 않는다.
- [0615] 생물학적 물질, 예컨대, 핵산 분자, 폴리펩타이드, 항원 결정기 및 숙주 세포와 관련하여 사용되는 경우의 용어 "자연 발생"은 자연에서 발견되고 인간에 의해 변형되지 않은 것을 지칭한다. 역으로, 생물학적 물질과 관련하여 사용되는 경우의 "비-자연" 또는 "합성"은 자연에서 발견되지 않고 인간에 의해 변형된 것을 지칭한다.
- [0616] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 참조 서열과 관련하여 "변형"은 참조 서열의 상응하는 아미노산 위치(들)과 비교할 때 서열의 치환, 결실, 삽입 및/또는 부가를 포함한다.
- [0617] 참조 서열과 관련하여 "치환"은 참조 서열의 상응하는 아미노산 위치에서 특정 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 잔기로 대체되는 것을 지칭한다.
- [0618] "보존적" 아미노산 치환은 하나의 아미노산 잔기가 유사한 측쇄가 있는 또 다른 아미노산 잔기로 교체되는 치환이다. 유사한 측쇄가 있는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 분야에 정의되어 있고, 염기성 측쇄(예를 들어, 라이

신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H)), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산(D), 글루탐산(E)), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신(G), 아스파라긴(N), 글루타민(Q), 세린(S), 트레오닌(T), 타이로신(Y), 시스테인(C)), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌(A), 발린(V), 류신(L), 이소류신(I), 프롤린(P), 페닐알라닌(F), 메티오닌(M), 트립토판(W)), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌(T), 발린(V), 아이소류신(I)) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 타이로신(Y), 페닐알라닌(F), 트립토판(W), 히스티딘(H))를 포함한다. 예를 들어, 페닐알라닌이 타이로신을 치환하는 것은 보존적 치환이다. 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR의 서열 내에서의 보존적 치환은 치환을 함유하는 어댑터 또는 CAR이 자신이 결합하는 관심대상 표적에 대한 특이적 결합을 유지시킨다. 선택적 결합 친화성을 부여하거나, 변경시키거나 또는 유지시키는 뉴클레오타이드 및 아미노산 보존적 치환 및 비-보존적 치환을 식별하는 방법이 관련 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Brummell, Biochem. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi, Protein Eng. 12(10): 879-884 (1999); 및 Burks, PNAS 94: 412-417 (1997)] 참고).

[0619] "비-보존적" 아미노산 치환은 하나의 아미노산 잔기가 유사하지 않은 측쇄가 있는 또 다른 아미노산 잔기로 대체되는 치환이다. 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR의 서열 내에서의 비-보존적 치환은 치환을 함유하는 어댑터 또는 CAR이 자신이 결합하는 관심대상 표적에 대한 특이적 결합을 유지시킨다.

[0620] "비자연 아미노산", "아미노산 유사체" 및 "비-표준 아미노산 잔기"는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 본 명세서에 제공된 바와 같은 어댑터에서 치환될 수 있는 비자연 아미노산은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 일 실시형태에서 프롤린을 치환할 수 있는 4-하이드록시프롤린; 라이신을 치환할 수 있는 5-하이드록시라이신; 히스티딘을 치환할 수 있는 3-메틸히스티딘; 세린을 치환할 수 있는 호모세린; 및 라이신을 치환할 수 있는 오르니틴이다. 어댑터에서 치환될 수 있는 비자연 아미노산의 추가 예는, 분자, 예컨대, 공통 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산, 알파-아미노 아이소부티르산, A-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, 감마-Abu, 엡실론-Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인산, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, 베타-알라닌, 란티오닌, 데하이드로알라닌, γ-아미노부티르산, 셀레노시스테인 및 피롤라이신 플루오로-아미노산, 디자인어 아미노산, 예컨대, 베타-메틸 아미노산, C 알파-메틸 아미노산 및 N 알파-메틸 아미노산, 또는 비자연 아미노산의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 더 추가의 비자연 아미노산은 4-아미노 부티르산, 4-아미노-3-하이드록시-5-페닐펜탄산, 4-아미노-3-하이드록시-6-메틸헵탄산, 2-티엔일 알라닌 및/또는 아미노산의 D-이성질체를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 몇몇 실시형태에서, 비자연 아미노산 또는 아미노산 유사체는 서열로부터의 하나 이상의 아미노산의 결실을 포함할 수 있다.

[0621] 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드(리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드)의 중합체 형태를 지칭한다. 이러한 용어는 DNA, RNA, cDNA(상보적 DNA), mRNA(메신저 RNA), rRNA(리보솜 RNA), shRNA(소형 헤어핀 RNA), snRNA(소형 핵 RNA), snoRNA(짧은 핵소체 RNA), miRNA(마이크로RNA), 게놈 DNA, 합성 DNA, 합성 RNA 및/또는 tRNA를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 단리된 폴리뉴클레오타이드는 비자연 발생 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드를 포함하는 변형된 mRNA이다. 일부 실시형태에서, 변형된 mRNA는 2-티오우리딘, 슈도우리딘 또는 1-메틸슈도우리딘을 포함한다.

[0622] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "네이키드 DNA"는 발현을 위해서 적절한 배향으로 적합한 발현 벡터(예를 들어, 플라스미드) 내에 클로닝된 단백질, 예컨대, 어댑터 또는 CAR을 암호화하는 DNA(예를 들어, 히스톤이 없는 DNA)를 지칭한다. 사용될 수 있는 바이러스 벡터는 SIN 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 폼(foamy) 바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터, 하이브리드 벡터 및/또는 플라스미드 트랜스포존(예를 들어, 슬리핑 뷰티 트랜스포존 시스템) 또는 인테그라제 기반 벡터 시스템을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 어댑터 및 CAR의 제조 및 사용과 관련하여 사용될 수 있는 다른 벡터가 본 명세서에 기술되어 있거나 또는 달리는 관련 분야에 공지되어 있다.

[0623] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "벡터", "클로닝 벡터" 및 "발현 벡터"는 숙주를 형질전환시키고 도입된 서열의 발현(예를 들어, 전사 및 번역)을 촉진시키도록, 이에 의해 핵산 서열(예를 들어, 어댑터 또는 CAR 암호 서열)이 숙주 세포에서 유지 또는 증폭될 수 있거나(예를 들어, 클로닝 벡터), 또는 숙주 세포 내로 도입될 수 있는 비히클을 지칭한다. 벡터는 플라스미드, 파지, 바이러스 등을 포함한다.

[0624] "숙주 세포"는 어댑터 또는 CAR을 암호화하는 핵산의 수용자일 수 있거나 수용자였던 개별 세포 또는 세포 클러스터를 포함한다. 숙주 세포는 바이러스 입자, 파지미드, 박테리아, 효모, 식물, 동물, 및 포유동물 세포를 포

함하지만 이들로 제한되지 않는다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하며, 이러한 자손은 자연적이거나, 우발적이거나 또는 의도적인 돌연변이 및/또는 변화로 인해 원래의 모세포와 (형태 면에서 또는 총 DNA 상보성 면에서) 반드시 완전하게 동일하지는 않을 수도 있다. 숙주 세포는 생체내에서, 시험관내에서 또는 생체외에서 어댑터 또는 CAR을 암호화하는 핵산이 형질도입되거나 또는 이러한 핵산으로 감염된 세포를 포함한다. 일부 예에서, 숙주 세포는 어댑터를 발현할 수 있다. 일부 예에서, 숙주 세포는 어댑터를 발현 및 분비할 수 있다. 일부 예에서, 숙주 세포는 CAR을 발현할 수 있다. 일부 예에서, 숙주 세포는 표면 상에서 CAR을 발현 및 디스플레이할 수 있다. "발현"은 전사 및/또는 번역을 포함한다.

[0625] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 조성물, 담체, 희석제 및 시약을 지칭할 때 용어 "약제학적으로 허용 가능한", 또는 "생리학적으로 허용 가능한" 및 그의 문법적 변형은 상호 교환 가능하게 사용되고, 이러한 물질이 치료적으로 금지되는 바람직하지 않은 생리학적 효과, 예컨대, 오심, 어지러움, 위 이상 및 당업계에 공지된 다른 치료 예방적인 바람직하지 않은 생리학적 효과를 일으키지 않으면서 인간에게 또는 인간에서 투여될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0626] 면역원성 조성물의 "비경구" 투여는 예를 들어, 피하(s.c.), 정맥내(i.v.), 근육내(i.m.) 또는 흉골하 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0627] 용어 "자극하다" 또는 "자극"은 동족 리간드를 사용한 자극성 분자의 결합에 의해서 유도되는 1차 반응이고, 이에 의해서 적절한 수용체, 예를 들어, T 또는 NK 수용체를 통한 신호 전달을 포함하지만 이에 제한되지 않는 신호 전달 사건을 매개한다.

[0628] "조절한다" 또는 "조절"은 크기, 빈도, 정도 또는 활성도의 조정 또는 제어를 의미한다. 또 다른 관련된 양상에서, 이러한 조절은 양성적으로 조절될 수 있거나(예를 들어, 빈도, 정도 또는 활성도의 증가), 또는 음성적으로 조절될 수 있다(예를 들어, 빈도, 정도 또는 활성도의 감소). 몇몇 실시형태에서, 양성 또는 음성 방향의 조절은 치료제 투여 전의 세포, 조직, 또는 기관 기능에 비교하여 언급된다. 추가적인 실시형태에서, 양성 또는 음성 방향의 조절은 정상적이고 건강한 세포, 조직 또는 기관에 관련되어 언급된다.

[0629] 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 CAR 세포, 어댑터 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물의 "유효량"은 구체적으로 언급된 목적을 수행하는데, 예컨대 CAR 세포 및/또는 어댑터가 결합하는 표적에 관련된 하나 이상의 생물학적 활성의 수준에서 관찰 가능한 변화를 일으키는데 충분한 양이다. 특정 실시형태에서, 이러한 변화는 표적 활성도의 수준을 증가시킨다. 다른 실시형태에서, 이러한 변화는 표적 활성도의 수준을 감소시킨다. "유효량"은 언급된 목적과 관련하여 실험적으로, 그리고 일상적인 방식으로 결정될 수 있다. 용어 "치료적 유효량"은 대상체(포유동물)에서 질환 또는 장애를 "치료"하는데(예를 들어, 증상을 감소시키는데) 효과적인 CAR 세포 및/또는 어댑터 또는 다른 치료제의 양을 지칭한다. "예방적 유효량"은 원하는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 기간으로 이를 달성하는데 효과적인 양을 지칭한다.

[0630] "환자", "대상체", "동물" 및 "포유동물"은 상호 교환 가능하게 사용되고, 포유동물, 예컨대, 인간 환자 및 비-인간 영장류, 뿐만 아니라 실험 동물, 예컨대, 토끼, 래트, 및 마우스 및 다른 동물을 지칭한다. 동물은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대, 닭, 양서류, 및 파충류를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "포유동물"은 포유류 강의 임의의 구성원을 지칭하고, 비제한적으로, 인간 및 비-인간 영장류, 예컨대, 침팬 지 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대, 소, 양, 돼지, 염소 및 말; 가축 포유동물, 예컨대, 개 및 고양이; 설치류, 예컨대, 마우스, 래트 및 기니 피그를 포함하는 실험실 동물 등을 포함한다. 특정 실시형태에서, 환자는 인간이다. 이러한 용어는 특정 연령 또는 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 남성이든 또는 여성이든, 성인 및 신생아 대상체, 뿐만 아니라 배아 및 태아가 이러한 용어의 범주 내에 포함되도록 의도된다.

[0631] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은 질환, 병태 또는 장애의 증상, 합병증 또는 생화학적 징후를 방지하거나 둔화시키는 것(감소시키거나 지연시키는 것), 증상을 경감시키는 것, 또는 질환, 병태 또는 장애의 추가적이 발달을 정지시키거나 저해하는 것이 목적인, 치료적 치료 및 예방 또는 방지 수단 둘 다를 지칭한다. 치료는 예방적(질환의 발병을 방지하거나 지연시킴 또는 그의 임상 또는 준임상 증상이 나타나는 것을 방지함), 또는 질환, 병태 또는 장애 표적화된 병리학적 상태가 나타난 후의 증상의 치료적 저해 또는 경감이거나, 병리학적 상태를 방지하거나, 이로인 결과를 추구 또는 수득하거나, 또는 치료가 궁극적으로 성공적이지 않더라도 개체에서 병태가 발달될 가능성을 낮출 수 있다. 치료를 필요로 하는 이는 대상은 병태가 있는 대상, 뿐만 아니라 병태에 걸리기 쉬운 대상, 또는 병태가 예방되어야 하는 대상을 포함한다. CAR 세포, 어댑터 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물을 단독으로 또는 추가적인 치료제와 조합하여 치료할 수 있다. 일

부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 치료적 치료 및 예방 또는 방지 수단을 지칭하기 위해서 사용되며, 여기서 목적은 증식성 장애의 증상, 합병증 또는 생화학적 징후를 예방하거나 둔화(경감 또는 지연)시키는 것, 또는 증식성 장애의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 인식 가능한 증상)을 개선시키는 것이다. 구체적인 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 증식성 장애의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적인 파라미터, 예컨대, 종양의 성장(환자에 의해서 반드시 인식 가능한 것은 아님)의 개선을 지칭한다. 다른 실시형태에서 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 예를 들어, 인식 가능한 증상의 안정화에 의해서 물리적으로, 예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화에 의해서 생리학적으로 또는 둘 다에 의해서 증식성 장애의 진행이 저해되는 것을 지칭한다. 다른 실시형태에서 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기, 종양 세포 증식 또는 생존 또는 암성 세포 계수치의 감소 또는 안정화를 지칭한다.

[0632] "암", "종양", 또는 "악성 종양"은 동의어로서 사용되고, 제어되지 않는 비정상적인 세포 증식, 병에 걸린 세포가 국소적으로 확산되거나 또는 혈류 및 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 확산되는(전이되는) 능력, 뿐만 아니라 다수의 특징적인 구조적 및/또는 분자적 특징 중 임의의 것을 특징으로 하는 다수의 질환 중 임의의 것을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "종양"은 악성 또는 양성에 관계 없이 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. "암성 종양", 또는 "악성 세포"는 특이적인 구조적 성질이 있고, 분화가 결여되며, 침습 및 전이가 가능한 세포로서 이해된다. 본 명세서에서 제공되는 CAR 세포, 어댑터 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 암은 비제한적으로 유방암, 폐암, 뇌암, 자궁경부암, 피부암, 골암, 간암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 두경부암, 난소암, 조혈암(예를 들어, 백혈병) 및 전립선암 및 림프종을 포함한다. CAR 세포, 어댑터 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 다른 유형의 암 및 종양이 본 명세서에 기술되거나 또는 관련 분야에 공지되어 있다. 특정 "유형"의 암, 종양 또는 종양 세포에 대한 언급은 구체적인 질환에 의해서 특징구명된 암, 종양 또는 종양 세포를 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 동일한 유형의 제1 암 및 제2 암은 혼합된 세포질 호지킨 림프종 및 림프구 풍부 호지킨 림프종이다. 다른 실시형태에서 동일한 유형의 제1 암 및 제2 암은 전구체 B 세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 및 성숙 B 세포 ALL이다. 상이한 유형의 제1 암 및 제2 암의 예는 예를 들어, 호지킨 림프종 및 ALL을 포함한다.

[0633] 용어 "종양 항원"은 특정 과증식성 장애, 예컨대, 암에 공통적인 항원을 지칭한다. 용어 "종양 항원" 또는 "암 항원"은 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용된다. 특정 양상에서, 항원은 암, 예컨대, 비제한적으로, 원발성 또는 전이성 흑색종, 흉선종, 림프종, 육종, 폐암(예를 들어, NSCLC 또는 SCLC), 간암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 교모세포종, 신경모세포종, 자궁암, 자궁경부암, 신장암, 갑상선암, 방광암, 신장암, 중피종 및 선암, 예컨대, 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 결장직장암 및 당업계에 공지된 다른 암으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 암은 B-세포 급성 림프구성 백혈병("BALL"), T 세포 급성 림프구성 백혈병("TALL"), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML); 1종 이상의 만성 백혈병, 예컨대, 비제한적으로 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL); 추가 혈액학적 암(hematologic cancer) 또는 혈액학적 병태, 예컨대, 비제한적으로, B 세포 전립선구성 백혈병, 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종, 소포성 림프종, 모발 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포성 림프종, 악성 림프구성증식 병태, MALT 림프종 및 맨틀 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 척수형성이상증 및 골수이형성 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모세포림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증이다.

[0634] 종양 및 암 항원은 "종양-특이적 항원(TSA)", "암-특이적 항원(CSA)", "종양-연관 항원(TAA)", 또는 "암-연관 항원(CAA)"으로 추가로 정의될 수 있다. TSA는 종양 세포에 고유하고 신체 내의 다른 세포 상에서는 발생하지 않는 항원이다. TAA는 종양 및 일부 정상 세포 둘 다에서 발견되는 항원이다. TAA는 항원에 대한 면역 내성의 상태를 유도하는데 실패한 조건 하에서 정상 세포 상에서 발현될 수 있다. 종양 상의 TAA의 발현은 면역계를 항원에 반응성하도록 하는 조건 하에서 일어날 수 있다. TAA는, 면역계가 미숙하여 반응할 수 없는 경우 태아 발달 동안 정상 세포 상에서 발현될 수 있거나 또는 정상 세포에서 매우 낮은 수준으로 일반적으로 존재하지만, 이것은 종양 세포 상에서 훨씬 더 높은 수준으로 발현된다. 일부 예에서, 종양의 동적 본성으로 인해서, 종양 세포는 특정 단계에서 고유한 항원을 발현할 수 있고, 나머지는 비-종양 세포 상에서 또한 발현되는 항원을 또한 발현할 수 있다. 따라서, 특정 마커를 TAA로서 포함하는 것은 이것이 TSA로서 간주되는 것을 배제하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 CAR 세포, 어댑터 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물에 의해서 특이적으로 결합되는 항원 결정기를 함유하는 TAA 및/또는 TSA는 하기로부터 선택된다: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33/IL3Ra, CD70, CD123, CD171(L1-CAM), CS1, EGFRvIII, GD2, Lewis^x, ROR 1, 메소텔린, IL13Ra2,

cMet, PSMA, 폴레이트 수용체 알파(FR-알파), CEA, ErbB2(HER-2/neu); EGFR(HER), PSCA, PSA, MUC1, MUC16, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, CD55, IL11Ra, EphA2, EGP40, TAG72, CAIX, HMW-MAA(CSPG4), MAGEA4, NKG2D 리간드, 베타-HCG, 당지질 F77, HLA-A2(NY-ESO-1), HMW-MAA, GD3, TCR, MAGE A3, MARTI, WT1, 티로글로불린, gp100(Pmel 17), 타이로시나제, TRP1, TRP2, HLA-A1, MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2, pi5, p53, Ras, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR; VEGFR2, FAP, FAR, EBVA, HPV 항원 E6, HPV 항원 E7, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, RAGE, p185erbB2, p180erbB3, nm-23H1, CA 19-9, CA72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 베타-카테닌, CDK4, Mum-1, p15, p16, 43-9F, 알파-태아단백질, BCA225, BTAA, CA125, CA 15-3, CA 27.29(BCAA), CA195, CA242, CA50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP 및 TPS.

[0635] 용어 "CS1"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 B 세포, T 세포, 수지상 세포, NK-T 세포 및 단핵구 상에서 또한 발현되는 면역 기능을 조절하는 NK 세포 수용체를 지칭한다. CS1은 다발성 골수종에서 과발현되고, 면역요법 다발성 골수종을 위해서 성공적으로 표적화되었다(문헌[Malaer & Mathew, Am J Cancer Res. 7(8): 1637-1641 (2017)]). CS1은 SLAMF7, 단백질 19A, CRACC 및 CD319이라고도 공지되어 있다. 용어 "CS1"은 변이체, 아이소폼, 유사체, 오쏘로그 및 파라로그를 포함한다. CS1은 다양한 차별적으로 스플라이싱된 아이소폼을 갖는 막관통 단백질이다. 일부 실시형태에서, 22개의 아미노산 잔기 N-말단 신호 서열(MAGSPTCLTIYILWQLTGSA, 서열번호 1137) 및 226개의 N-말단 잔기를 포함하는 세포외 도메인(서열번호 1138)을 포함하는 인간 CS1의 아미노산 서열은 제뱅크 수탁 번호 NP_067004(서열번호 1139)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 CS1의 아미노산 서열은 제뱅크 수탁 번호 NP_001269517, NP_001269518, NP_001269519, NP_001269520, NP_001269521, NP_001269522, NP_001269523, NP_001269524 또는 NP_001269525를 갖는다.

[0636] 용어 "자가면역 질환"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 자가면역 반응으로부터 생성된 장애로서 정의된다. 자가면역 질환은 자기 항원에 대한 부적절하고 과도한 반응의 결과이다. 자가면역 질환의 예는 특히 애디슨병, 원형탈모증, 강직성 척추염, 자가면역 간염, 자가면역 이하선염, 크론병, 당뇨병(제I형), 이영양성 수포성피포박리증, 부고환염, 사구체신염, 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 하시모토병, 용혈성 빈혈, 전신 홍반 루푸스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 심상성 천포창, 건선, 류마티스성 열, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 척추관절염, 갑상선염, 혈관염, 백반증, 점액수종, 악성 빈혈, 췌양성 대장염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0637] 용어 "형질도입"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 바이러스 벡터를 사용하여 외래 핵산을 세포 내로 도입하는 것을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "형질주입"은 재조합 DNA 기술을 사용하여 외래 핵산을 세포 내로 도입하는 것을 지칭한다. 용어 "형질전환"은 "외래"(예를 들어, 외인성, 세포외, 또는 다른 방식으로 비-내인성인) 핵산(DNA 또는 RNA) 서열을 숙주 세포 내로 도입하여, 숙주 세포가 도입된 핵산을 발현하여 원하는 물질, 예컨대, 도입된 암호 서열이 암호화하는 단백질 또는 효소를 생산할 것임을 의미한다. 도입된 핵산 서열은 "클로닝" 또는 "외래" 유전자 또는 서열로 또한 지칭될 수 있고, 조절 또는 제어 서열, 예컨대, 시작 서열, 정지 서열, 프로모터 서열, 신호 서열, 분비 서열, 또는 세포의 유전자 머시너리가 사용하는 다른 서열을 포함할 수 있다. 핵산 서열은 비기능성 서열 또는 공지된 기능이 없는 서열을 포함할 수 있다. 도입된 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 제공받고, 발현하는 숙주 세포는 "형질전환"되었고, "형질전환체" 또는 "클론"이다. 숙주 세포 내로 도입된 DNA 또는 RNA는 숙주 세포와 동일한 속 또는 종의 세포, 또는 상이한 속 또는 종의 세포를 포함하여 임의의 공급원으로부터 유래될 수 있거나 또는 비-자연 발생일 수 있다.

[0638] 용어 "D 도메인"은 하기 참조 스캐폴드 서열의 특정 서열 및 특정 구조 특징부를 공유하는 표적 결합 폴리펩타이드를 지칭한다: MGSWAEFKQLAAIK TRLQALGGSEAEAAFEKEIAAFESLQAYKGKGNPEVEALRK EAAAIRDELQAYRHN(서열번호 1)(각각 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 제WO 2016/164305호 및 제WO 2016/164308호 참조). 참조 스캐폴드는 단백질 폴딩의 연습으로서 본래 조작된 비-자연 발생 및 무표적(표적less) 역평행의 3개의 나선 번들의 참조 폴리펩타이드의 변이체이다(전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Walsh *et al.*, PNAS 96: 5486-5491 (1999)] 참조). 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 무표적 참조 스캐폴드의 변형을 함유하는 폴리펩타이드는 관심대상 표적에 특이적으로 결합할 수 있다는 것을 발견하였다. 따라서, D 도메인, 또는 D 도메인을 포함하는 분자는 표적 분자에 특이적으로(비-무작위적으로) 결합할 수 있다. 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, D 도메인을 설계하는데 있어서, (변형될 수 있는) 표면-노출된 잔기의 구조적 제약이 관심대상 표적에 특이적으로 결합하는 표면 노출된 잔기의 능력을 부여한다고 생각된다.

[0639] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "공동-발현한다"는 2개 이상의 단백질 암호 서열의 동시 발현을 지칭한다. 이러한 암호 서열은, 각각 예를 들어, 단일 단백질 또는 단일 폴리펩타이드쇄로서의 키메라 단백질을 암호화하는

핵산일 수 있다.

- [0640] "항원 손실 탈출 변이체(antigen loss escape variant)"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 표적 항원의 발현이 감소되거나 손실된 세포를 지칭하고, 여기서 항원 결정기는 본 명세서에 제공된 어댑터 또는 CAR에 의해서 표적화된다.
- [0641] **II. 항원 결정기(AD)**
- [0642] 항원 결정기(AD)는 항원 결정기 결합 영역(ADBD)(예를 들어, 항체의 항원-결합 단편 또는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)(예를 들어, D 도메인))에 의해서 인식되고, 특이적으로 결합할 수 있는 에피토프이다. 본 명세서에 제공된 어댑터 내의 그리고 표적 세포 상의 AD는 하기에 논의된 CAR에 의해서 결합될 수 있다.
- [0643] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 자연 발생 단백질 또는 다른 분자에 존재하는 AD이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간에 내인성인 AD이다.
- [0644] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 표적 세포 상에 존재하는 AD이다.
- [0645] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 막관통 단백질에 존재하는 AD, 예를 들어, 막관통 단백질의 세포외 부분에 존재하는 AD이다. 일부 실시형태에서, AD는 종양 항원이다. 일부 실시형태에서, AD는 종양-연관 항원이다. 일부 실시형태에서, AD는 종양-특이적 항원이다.
- [0646] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 암 항원이다. 일부 실시형태에서, AD는 암-연관 항원이다. 일부 실시형태에서, AD는 암-특이적 항원이다.
- [0647] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 BCMA의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 5의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0648] 일부 실시형태에서, AD는 CD19의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 3의 아미노산 잔기의 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0649] 일부 실시형태에서, AD는 CD20의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 6 내지 9 또는 10의 아미노산 잔기의 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0650] 일부 실시형태에서, AD는 CD22의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 41의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0651] 일부 실시형태에서, AD는 CD123의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 11의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0652] 일부 실시형태에서, AD는 CD37의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 12 또는 13의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0653] 일부 실시형태에서, AD는 CS1의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1139의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 엘로투주맙(elotuzumab)에 의해서 결합되는 CS1의 에피토프이다.
- [0654] 일부 실시형태에서, AD는 HER2의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 42의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0655] 일부 실시형태에서, AD는 AFP의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 15의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

- [0656] 일부 실시형태에서, AD는 AFP p26의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 16의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1117의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0657] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 면역 효과기 세포의 표면 상에서 발현된다.
- [0658] 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1106의 잔기 29 내지 766의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0659] 일부 실시형태에서, AD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다.
- [0660] 일부 실시형태에서, AD는 CD26의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1113의 잔기 29 내지 766의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0661] 일부 실시형태에서, AD는 CD30의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1114의 잔기 19-379의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0662] 일부 실시형태에서, AD는 CD33의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1115의 잔기 18-259의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0663] 일부 실시형태에서, AD는 CD38의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1116의 잔기 43-300의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0664] 일부 실시형태에서, AD는 인간 세포내 단백질의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 사이토카인 수용체, 케모카인 수용체, T 세포 수용체, B 세포 수용체, NK 세포 수용체, 골수성 세포 수용체, 내피 세포 수용체 및 상피 세포 수용체의 군으로부터 선택되는 막 연관 수용체 단백질의 세포내 부분의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 CD3, CD137, CD279, CD223, CD152, CD28 및 VEGFR-2의 세포내 부분의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 핵 단백질의 에피토프이다.
- [0665] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 악성 종양과 연관된 종양 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 흑색종으로부터의 조직-특이적 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 MART-1, 타이로시나제 및 GP 100으로부터 선택된 조직-특이적 흑색종 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 전립선암으로부터의 조직-특이적 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 조직-특이적 전립선암 항원은 전립선산인산효소(prostatic acid phosphatase: PAP) 및 전립선-특이적 항원(prostate-specific antigen: PSA)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, AD는 형질전환-관련 분자의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 ErbB2(HER2)의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 태아-종양 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 암배아 항원(CEA)의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 B-세포 림프종-특이적 유전형 면역글로불린의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 B-세포 분화 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 CD19, CD20 및 CD37로부터 선택된 B-세포 분화 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 골수성 세포 상의 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 TSLPR 및 IL-7R로부터 선택된 골수성 세포 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 고환암(cancer testis: CT) 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 NY-ESO-1 및 LAGE-1a로부터 선택된 고환암(CT)의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 CS1, CD38, CD138, MUC1, HM1.24, CYP1B1, SP17, PRAME, 빌름스 종양 1(WT1) 및 다발성 골수종 세포 상의 열 충격 단백질 gp96으로부터 선택된 항원의 에피토프이다.
- [0666] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 TSA 또는 TAA의 에피토프이다.

일부 실시형태에서, AD는 종양 분화 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 MART1/MelanA, gp100(Pmel 17), 타이로시나제, TRP1 및 TRP2로부터 선택된 종양 분화 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 종양-특이적 다계통 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 MAGE1, MAGE3, BAGE, GAGE1, GAGE2 및 p15로부터 선택된 종양-특이적 다계통 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 과발현된 배아 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 CEA의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 과발현된 암유전자 또는 돌연변이된 종양-억제인자 유전자 산물의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 p53, Ras 및 HER2/neu로부터 선택된 과발현된 암유전자 또는 돌연변이된 종양-억제인자 유전자 산물의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 염색체 전좌로부터 생성된 고유한 종양 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK 및 MYL-RAR로부터 선택된 염색체 전좌로부터 생성된 고유한 종양 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 바이러스 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 엡스타인 바 바이러스 항원 EBVA의 에피토프이다. 다른 실시형태에서, AD는 인간 파필로마바이러스(human papillomavirus: HPV) 항원 E6 또는 E7의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 큰 단백질-기반 항원의 에피토프이다.

[0667] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 혈액 종양 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 하기로부터 선택된 항원의 에피토프이다: BCMA, CD19, CD20, CD22, CD30, CD138, CD33, CD38, CD123, CS1, ROR1, Lewis^Y, Ig 카파 경쇄, TCR, BCMA, TACI, BAFFR(CD268) 및 NKG2DL 리간드.

[0668] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 고형 종양 항원의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 하기로부터 선택된 항원의 에피토프이다: 다이사이알로강글리오사이드(GD2), o-아세틸 GD2, EGFRvIII, HER2(ErbB2), VEGFR2, FAP, 메소텔린, IL13Ra2(신경교종), cMET, PSMA, 폴레이트 수용체 알파, L1CAM, 암배아 항원(CEA) 및 EGFR.

[0669] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 하기의 군으로부터 선택되는 항원의 에피토프이다: CD137, PDL1, CTLA4, CD47, KIR, TNFRSF10B(DR5), TIM3, PD1, cMet, 당지질 F77, EGFRvIII, HLAA2(NY-ESO-1), LAG3, CD134(OX40), HVEM, BTLA, TNFRSF25(DR3), CD133, MAGE A3, PSCA, MUC1, CD44v6, CD44v6/7, CD44v7/8, IL11Ra, ephA2, CAIX, MNCAIX, CSPG4, MUC16, EPCAM(EGP2), TAG72, EGP40, ErbB 수용체 패밀리, ErbB2(HER2), ErbB3/4, RAGE1, GD3, FAR, Lewis^Y, NCAM, HLAA1/MAGE1, MAGEA1, MAGEA3, MAGEA4, B7H3, WT1, MelanA(MART1), HPV E6, HPV E7, 티로글로불린, 타이로시나제, PSA, CLL1GD3, Tn Ag, FLT3, KIT, PRSS21, CD24, PDGFR-베타, SSEA4, 프로스타제(prostase), PAP, ELF2M, ephB2, IGF1, IGFII, IGF1 수용체, LMP2, gp100, bcr-ab1, 푸코실 GM1, sLe, GM3, TGS5, 폴레이트 수용체 베타, TEM1(CD248), TEM7R, CLDN6, TSHR, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD7a, HLE, CD179a, ALK, 플라이사이알산(Plsialic acid), PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, LAGE1a, 레구마인(legumain), E7, ETV6-AML, 정자 단백질 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT1, MAD-CT2, Fos-관련 항원 1, p53, p53 돌연변이체, 프로스테인(prostein), 서바이빈(survivin), 텔로머라제(telomerase), PCTA1(갈렉틴 8), Ras 돌연변이체, hTERT, 육종 전좌 브레이크포인트(breakpoints), ML-IAP, ERG(TMPS2 ETS 융합 유전자), NA17, PAX3, 안드로젠 수용체, 사이클린(Cyclin) B1, MYCN, RhoC, TRP2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP4, SSX2, 역 트랜스크립타제(reverse transcriptase), RU1, RU2, 장 카복실 에스테라제(intestinal carboxyl esterase), 호중구 엘라스타제, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRLS, IGLL1, TSP-180, MAGE4, MAGE5, MAGE6, VEGFR1, IGF1R, 간세포 성장 인자 수용체, p185ErbB2, p180ErbB-3, nm-23H1, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 베타-카테닌, CDK4, Mum1, p15, p16, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, β-인간 융모성 생식선 자극호르몬, BCA225, BTAA, CA125, CA15-3, CA 27.29(BCAA), CA195, CA242, CA-50, CAM43, CD68, CO-029, FGF5, G250, HTgp-175, M344, MA50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO1, RCAS1, SDCCAG16, M2BP, TAAL6, TLP 및 TPS, 신경교종-연관 항원, 알파-태아단백질(AFP), AFP의 p26 단편 또는 이의 변이체, 렉틴-반응성 AFP 및 TLR4.

[0670] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 TSA 또는 TAA의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 하기로부터 선택된 항원의 에피토프이다: PTGER4, ITGA4, CD37, CD52, CD62L(L-셀렉틴), CXCR4, CD69, EVI2B(CD361), SLC39A8, MICB, LRRC70, CLELC2B, HMHA1, LST1 및 CMT6(CKLF5F6). 일부 실시형태에서 AD는 BCMA의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 CS1의 에피토프이다.

[0671] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 하기로부터 선택되는 항원의 에피토프이다: PDGFRA, VEGFR1, VEGFR3, 뉴로필린 1(NRP1), 뉴로필린 2(NRP2), 베타셀룰린, PLGF, RET(형질주입 동안 재배열됨), TIE1, TIE2(TEK), CA125, CD3, CD4, CD7, CD10, CD13, CD25 CD32, CD32b, CD44(예를 들어,

CD44v6), CD47, CD49e(인테그린 알파 5), CD54(ICAM), CD55, CD64, CD74, CD80, CD90, CD200, CD147, CD166, CD200, ESA, SHH, DHH, IHH, patched 1(PTCH1), 평활화된(smoothened)(SMO), WNT1, WNT2B, WNT3A, WNT4, WNT4A, WNT5A, WNT5B, WNT7B, WNT8A, WNT10A, WNT10B, WNT16B, LKP5, LRP5, LRP6, FZD1, FZD2, FZD4, FZD5, FZD6, FZD7, FZD8, Notch, Notch1, Notch3, Notch4, DLL4, Jagged, Jagged1, Jagged2, Jagged3, TNFRSF1A(TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B(TNFR2), TNFRSF6(Fas, CD95), TNFRSF6B(DcR3), TNFRSF7(CD27), TNFRSF9(41BB 리간드), TNFRSF8(CD30), TNFRSF10A(TRAILR1, DR4), TNFRSF11A(RANK), TNFRSF12(TWEAKR), TNFRSF19L(KELT), TNFRSF19(TROY), TNFRSF21(DR6), IL1R1, IL1R2, IL2R, IL5R, IL6R, IL8R, IL10R, IL12R, IL13R, IL15R, IL18R, IL19R, IL21R, IL23R, XAG1, XAG3, REGIV, FGFR1, FGFR2, FGFR3, ALK, ALK1, ALK7, ALCAM, Ax1, TGFb, TGFb2, TGFb3, TGFBR1, IGF1IR, BMPRI, N-카드헤린, E-카드헤린, VE-카드헤린, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 GD3, PSGR, DCC, CDCP1, CXCR2, CXCR7, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR10, 클라우딘1, 클라우딘2, 클라우딘3, 클라우딘4, TMEFF2, 뉴레굴린, MCSF, CSF, CSFR(fms), GCSF, GCSFR, BCAM, BRCA1, BRCA2, HLA-DR, ABCC3, ABCB5, HM 1.24, LFA1, LYNX, S100A8, S100A9, SCF, 폰빌레브란트 인자(Von Willebrand factor), Lewis Y6 수용체, CA G250(CA9), CRYPTO, VLA5, HLADR, MUC18, 뮤신 CanAg, EGFL7, 인테그린 avb3, 인테그린 $\alpha 5\beta$ 액티빈 B1 알파, 류코트라이엔 B4 수용체(LTB4R), 뉴로텐신 NT 수용체(NTR), 5T4 종양태아 항원, 테나신 C, MMP, MMP2, MMP7, MMP9, MMP12, MMP14, MMP26, 카텡신 G, SULF1, SULF2, MET, CA9, TM4SF1, 신데칸(SDC1), 에프린 B4, TEM1, TGF베타 1 및 TGFBR1I.

[0672] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 자가면역 장애와 연관되거나, 면역계의 염증성 또는 장애와 연관되거나 또는 면역 반응의 조절과 연관된 항원의 에피토프이다.

[0673] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 면역저해성 표적의 에피토프이다. 또 다른 실시형태에서, AD는 하기로부터 선택된 면역저해성 표적의 에피토프이다: IL1Ra, IL6R, CD26L, CD28, CD80, Fc감마 RIIB. 또 다른 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 하기로부터 선택된 면역자극성 표적의 에피토프이다: CD25, CD28, CTLA4, PD1, B7H1(PDL1), B7H4 TGF베타, TNFRSF4(OX40), TNFRSF5(CD40), TNFRSF9(41BB, CD137), TNFRSF14(HVEM), TNFRSF25(DR3) 및 TNFRSF18(GITR).

[0674] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 하기로부터 선택된 표적의 에피토프이다: IL1Rb, C3AR, C5AR, CXCR1, CXCR2, CCR1, CCR3, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, ChemR23, MPL, GP130, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9, TREM1, TREM2, CD49a(인테그린 알파 1), 인테그린 a5b3, 알파4 인테그린 소단위, A4B7 인테그린, 카텡신 G, TNFRSF3(LTBR), TNFRSF6(Fas, CD95), TNFRSF6B(DcR3), TNFRSF8(CD30), TNFRSF11A(RANK), TNFRSF16(NGFR), TNFRSF19L(RELT), TNFRSF19(TROY), TNFRSF21(DR6), CD14, CD23, CD36, CD36L, CD39, CD91, CD153, CD164, CD200, CD200R, B71 (CD80), B72 (CD86), B7h, B7DC (PDL2), ICOS, ICOSL, MHC, CD, B7H2, B7H3, B7x, SLAM, KIM1, SLAMF2, SLAMF3, SLAMF4, SLAMF5, SLAMF6, SLAMF7, TNFRSF1A(TNFR1, p55, p60), TNFRSF1B(TNFR2), TNFRSF7(CD27), TNFRSF12(TWEAKR), TNFRSF5(CD40), IL1R, IL2R, IL4Ra, IL5R, IL6RIL15R, IL17R, IL17Rb, IL17RC, IL22RA, IL23R, TSLPR, B7RP1, cKit, GMCSF, GMCSFR, CD2, CD4, CD11a, CD18, CD30, CD40, CD86, CXCR3, CCR2, CCR4, CCR5, CCR8, RhD, IgE 및 Rh.

[0675] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 신경 장애와 연관된 항원의 에피토프이다.

[0676] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 하기로부터 선택된 표적의 에피토프이다: 아밀로이드 베타(Abeta), 베타 아밀로이드, PLP, ROBO4, ROBO, LINGO, gpIIB, gpIIa, 인테그린 a2bB3, AOC3, TNFRSF19L(RELT), TNFRSF19(TROY) 및 스크레로스틴(sclerostin).

[0677] 상기 표적 및 본 명세서에 달리 기재된 것은 설명의 의도이고, 제한이 아니다.

[0678] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 키메라 항원 수용체(CAR)에 의해서 결합된다. 일부 실시형태에서, AD는 키메라 항원 수용체를 발현하는 세포에 의해서 결합된다. 일부 실시형태에서, AD는 scFv에 의해서 결합된다. 일부 실시형태에서, AD는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)에 의해서 결합된다. 일부 실시형태에서, AD는 D 도메인에 의해서 결합된다. 일부 실시형태에서, AD는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해서 결합된다.

[0679] **III. 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)**

[0680] 항원 결정기(AD)에 결합된 단백질 도메인(예를 들어, 섹션 II 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)은 본 명세서에서 "항원-결정기 결합 도메인" 또는 "ADBD"로서 지칭된다. 일부 실시형태에서, ADBD는 관심대상 표적에 대한 인식

및 특이적인 결합을 부여하기에 충분하다. 본 명세서에 기재된 ADBD는 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 및/또는 키메라 항원 수용체(CAR)(예를 들어, 섹션 VI 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중에 존재할 수 있다.

- [0681] ADBD(예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR)에 의해서 특이적으로 결합되는 관심대상 표적은 어댑터 및/또는 CAR이 결합하는 것이 바람직한 임의의 분자, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AD 중 임의의 것(예를 들어, 섹션 II 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, ADBD에 의해서 특이적으로 결합되는 표적(들)은 정제, 제조, 제형, 치료, 진단 또는 예후 관련성 또는 값의 임의의 표적일 수 있다. 일부 실시형태에서, ADBD의 표적은 자연 발생 또는 합성 유래일 수 있다. 일부 실시형태에서, ADBD의 표적은 세포외 성분, 세포내 성분, 가용성 인자(예를 들어, 효소, 호르몬, 사이토카인, 성장 인자, 독소, 독, 오염물질 등) 또는 막관통 단백질(예를 들어, 세포 표면 수용체)일 수 있다.
- [0682] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 표적 세포의 표면 상의 관심대상 표적에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 세포 표면 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 하기로부터 선택된 패밀리의 구성원인 관심대상 표적에 특이적으로 결합한다: 포스파타제 수용체, 성장 인자 수용체, 타이로신 카이나제 수용체, TNF 패밀리 수용체, G-단백질-커플링된 수용체 및 케모카인 수용체. 일부 실시형태에서, ADBD는 동일한 패밀리의 다수의 구성원(예를 들어, TNF 수용체 TRAILR1 및 TRAILR2)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 상이한 패밀리로부터의 구성원에 결합한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시형태에서, ADBD는 성장 인자 수용체 및 TNF 수용체 또는 G-단백질-커플링된 수용체 및 케모카인 수용체에 결합할 수 있다.
- [0683] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 종양 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 종양-연관 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 종양-특이적 항원에 결합한다.
- [0684] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 암 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 암-연관 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 암-특이적 항원에 결합한다.
- [0685] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 면역 효과기 세포의 표면 상에서 발현되는 항원에 결합한다.
- [0686] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD에 의해서 결합되는 관심대상 표적은 인간 단백질이다. 일 실시형태에서, ADBD는 인간 단백질 관심대상 표적 및 이의 원숭이(예를 들어, 시노물거스 원숭이), 마우스, 토끼, 햄스터 및/또는 토끼 오소리에게 결합한다.
- [0687] 또 다른 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 관심대상 표적 상에 존재하는 펩타이드 태그에 결합한다. 이러한 펩타이드 태그는 어댑터에 대한 하나 이상의 추가적인 모이어티를 검출, 모니터링 및/또는 첨부하는 유용한 수단을 제공한다. 일 실시형태에서, ADBD는 헥사히스티딘(His6) 태그, myc 태그 및 FLAG 태그로부터 선택된 펩타이드 태그에 특이적으로 결합한다. 다른 펩타이드 태그는 본 명세서에 기술되어 있거나 또는 달리는 관련 분야에 공지되어 있다.
- [0688] 주어진 ADBD 결합 사건에 대한 친화성 요건은 결합 매트릭스의 조성 및 복잡도, ADBD 및 표적 분자 둘 다의 결합가 및 밀도 및 ADBD의 기능적 응용을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 다양한 요인에 의존적이다. 일 실시형태에서, ADBD는 $5 \times 10^{-3} \text{ M}$, 10^{-3} M , $5 \times 10^{-4} \text{ M}$, 10^{-4} M , $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 또는 10^{-5} M 이하의 해리 상수(KD)로 관심대상 표적에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 $5 \times 10^{-6} \text{ M}$, 10^{-6} M , $5 \times 10^{-7} \text{ M}$, 10^{-7} M , $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 또는 10^{-8} M 이하의 KD로 관심대상 표적에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$, 10^{-9} M , $5 \times 10^{-10} \text{ M}$, 10^{-10} M , $5 \times 10^{-11} \text{ M}$, 10^{-11} M , $5 \times 10^{-12} \text{ M}$, 10^{-12} M , $5 \times 10^{-13} \text{ M}$, 10^{-13} M , $5 \times 10^{-14} \text{ M}$, 10^{-14} M , $5 \times 10^{-15} \text{ M}$ 또는 10^{-15} M 이하의 KD로 관심대상 표적에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법에 의해서 생성된 ADBD는 10^{-4} M 내지 10^{-5} M , 10^{-5} M 내지 10^{-6} M , 10^{-6} M 내지 10^{-7} M , 10^{-7} M 내지 10^{-8} M , 10^{-8} M 내지 10^{-9} M , 10^{-9} M 내지 10^{-10} M , 10^{-10} M 내지 10^{-11} M 및 10^{-11} M 내지 10^{-12} M 의 군으로부터 선택된 해리 상수를 갖는다.
- [0689] 일 실시형태에서 ADBD는 활성 형태의 관심대상 표적에 결합한다. 일 실시형태에서 ADBD는 활성 형태의 관심대상 표적에 가역적으로 결합하고, 또한 활성 형태의 결합된 표적을 방출시킨다. 일 실시형태에서 ADBD는 네이티브 형태의 관심대상 표적에 결합한다. 구체적인 실시형태에서, ADBD는 $10^{-10} \text{ sec}^{-1}$, $5 \times 10^{-9} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-9} sec^{-1} , $5 \times 10^{-8} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-8} sec^{-1} , $5 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-7} sec^{-1} , $5 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-6} sec^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-5} sec^{-1} , $5 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-4} sec^{-1}

1 , $5 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-3} sec^{-1} , $5 \times 10^{-2} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-2} sec^{-1} , $5 \times 10^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 또는 10^{-1} sec^{-1} 의 오프-레이트 또는 K_{off} 로 관심 대상 표적에 결합한다.

[0690] KD 및 오프-레이트를 결정하기 위한 결합 실험은 [pH 6.0, 0.01% Tween 20], [pH 6.0, 0.1% 젤라틴], [pH 5.0, 0.01% Tween 20], [pH 9.0, 0.1% Tween 20], [pH 6.0, 15% 에틸렌 글리콜, 0.01% Tween 20], [pH 5.0, 15% 에틸렌 글리콜, 0.01% Tween 20], 및 [pH 9.0, 15% 에틸렌 글리콜, 0.01% Tween 20]을 포함하지만 이들 제한되지 않는 다수의 조건에서 수행될 수 있다. 이러한 용액을 제조하는 완충제는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있고, 최종 용액의 원하는 pH에 크게 의존적이다. 저-pH 용액(pH 5.5 미만)은, 예를 들어, 시트레이트 완충제, 글리신-HCl 완충제, 또는 석신산 완충제에서 제조될 수 있다. 고-pH 용액은, 예를 들어, Tris-HCl, 포스페이트 완충제, 또는 중탄산나트륨 완충제에서 제조될 수 있다. 예를 들어, 최적 pH 및/또는 염 농도를 결정하기 위한 목적으로 다수의 조건을 KD 및 오프-레이트를 결정하는데 사용할 수 있다.

[0691] 일 실시형태에서, ADBD는 0.1 내지 10^{-7} sec^{-1} , 10^{-2} 내지 10^{-7} sec^{-1} , 또는 0.5×10^{-2} 내지 10^{-7} sec^{-1} 범위의 K_{off} 로 관심대상 표적에 특이적으로 결합한다. 구체적인 실시형태에서, ADBD는 $5 \times 10^{-2} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-2} sec^{-1} , $5 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ 또는 10^{-3} sec^{-1} 미만의 오프 레이트(K_{off})로 관심대상 표적에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 $5 \times 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-4} sec^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$, 또는 10^{-5} sec^{-1} , $5 \times 10^{-6} \text{ sec}^{-1}$, 10^{-6} sec^{-1} , $5 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$ 또는 10^{-7} sec^{-1} 미만의 오프 레이트(K_{off})로 관심대상 표적에 결합한다.

[0692] 일 실시형태에서, ADBD는 10^3 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, 10^3 내지 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, 또는 10^3 내지 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 범위의 K_{on} 으로 관심대상 표적에 특이적으로 결합한다. 다른 구체적인 실시형태에서, ADBD는 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 또는 $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 초과인 온 레이트(K_{on})로 관심대상 표적에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$, $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 또는 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 또는 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ 초과인 K_{on} 으로 관심대상 표적에 결합한다.

[0693] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서 ADBD는 D 도메인이다.

[0694] IIIa. 항체-유래된 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)

[0695] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) 하나 이상의 ADBD는 항체 분자, 예를 들어, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 단일-도메인 항체, 예를 들어, 인간 또는 낙타 기원으로부터의 중쇄 가변 도메인(VH), 경쇄 가변 도메인(VL) 및 가변 도메인(VHH) 중 하나 이상으로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, ADBD는 예를 들어, 인간에서 사용하기 위해서, 어댑터 또는 CAR이 궁극적으로 사용될 동일한 종으로부터 유래된다. 어댑터 및/또는 CAR은 인간 또는 인간화된 ADBD를 포함하는 것이 이로울 수 있다. 이러한 ADBD를 일상적으로 생성시키는 조성물 및 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0696] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 표적 항원에 대한 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 항체의 단편을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 Fv 단편, scFv 항체 단편, 선형 항체, 단일 도메인 항체, 예컨대, sdAb(VL 또는 VH), 낙타 VHH 도메인, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0697] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 항체의 VL 쇄 및 VH 쇄를 포함하는 융합 단백질을 포함할 수 있는 "scFv"이며, 여기서 VH 및 VL은 예를 들어, 짧은 가요성 폴리펩타이드 링커, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 링커를 통해서 연결된다. scFvs는 당업계에 공지된 방법에 따라서 일상적으로 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌[Bird *et al.*, Science 242: 423-426 (1988) 및 Huston *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883 (1988)] 참고).

[0698] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 단일 도메인 항원 결합(SDAB) 분자이다. SDAB 분자는 단일 도메인 폴리펩타이드의 부분인 상보성 결정 영역을 함유하는 분자를 포함한다. 예는 중쇄 가변 도메인, 본래 경쇄가 없는 결합 분자, 종래의 4-쇄 항체로부터 유래된 단일 도메인, 조작된 도메인 및 항체로부터 유래된 것이 아닌 단일 도메인 스캐폴드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. SDAB 분자는 마우스, 인간, 낙

타, 라마, 어류, 상어, 염소, 토끼 및 소를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 이 용어는 또한 낙타과 및 상어가 아닌 종으로부터의 자연 발생 단일 도메인 항체 분자를 포함한다.

[0699] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 인간 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 인간화된 항체 또는 이의 단편을 포함한다.

[0700] 항체의 인간화는 당업계에 널리 공지되어 있고, 설치류 CDR 또는 CDR 서열을 인간 항체의 상응하는 서열 대신 치환시킴으로써, 즉, CDR-이식(유럽 특허 제EP 239,400호; 국제 출원 공개 제 WO 91/09967호; 및 미국 특허 제 4,816,567호; 제6,331,415호; 제5,225,539호; 제5,530,101호; 제5,585,089호; 및 제6,548,640호; 이들의 내용은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)에 의해서 Winter 및 동료(Jones *et al.*, Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann *et al.*, Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeven *et al.*, Science 239: 1534-1536 (1988))의 방법에 따라서 본질적으로 수행될 수 있다. 항체의 인간화는 또한 베니어링(veneering) 또는 리서페이싱(resurfacing)(유럽 특허 제EP 592,106호; 제EP 519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5): 489-498; Studnicka *et al.*, Protein Engineering 7(6): 805-814 (1994); 및 Roguska *et al.*, PNAS 91: 969-973 (1994)]) 또는 쇠 셔플링(chain shuffling)(미국 특허 제5,565,332호)(이들의 내용은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)에 의해서 성취될 수 있다.

[0701] IIIb. 대안적인 스캐폴드 결합 도메인

[0702] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD(들)는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)이다. "대안적인 스캐폴드 결합 도메인" 또는 "ASBD"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 비-항체-기반 결합 스캐폴드로부터 유래되거나 또는 이에 상응하는 항원 결정기 결합 도메인이다.

[0703] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 ASBD인 ADBD를 포함하는 CAR을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 ASBD인 ADBD를 포함하는 CAR을 포함하는 세포를 제공한다. 추가 실시형태에서, ASBD를 포함하는 CAR을 포함하는 면역 효과기 세포가 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 ASBD인 ADBD를 포함하는 어댑터를 제공한다.

[0704] 추가 실시형태에서, 본 개시내용은 각각 ASBD를 포함하는 어댑터 및 CAR을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0705] 일부 실시형태에서, 표적 AD에 대한 (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR)의 ASBD의 결합은 결합 스캐폴드의 2차 구조, 예컨대, 알파 나선 또는 베타 시트에 의해서 매개된다. 일부 실시형태에서, ASBD는 3-나선 번들-기반 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 D 도메인-기반 결합 도메인이다. 다른 실시형태에서, ASBD는 Z-도메인(어피바디)-기반 결합 도메인이다.

[0706] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASBD는 D 도메인(신규(*de novo*) 결합 도메인)-기반 AD 결합 도메인이다. D 도메인 스캐폴드-기반 결합 도메인은 일반적으로 70 내지 75개 아미노산 잔기로 이루어지고, 여기서 비-자연 발생 역평행 3 나선 번들 참조 스캐폴드(서열번호 1)에서 구조적으로 구속된 표면-노출된 잔기에 상응하는 최대 20개의 위치의 치환이 관심대상 표적(AD)에 대한 표적 인식 및 결합 특이성을 부여한다. D 도메인 스캐폴드-기반 결합 도메인은 내용 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 출원 공개 제W02016164308호에 추가로 개시되어 있다. 일 실시형태에서, D 도메인은 최대 20개의 치환에 의해서 서열번호 1의 서열을 갖는 참조 스캐폴드의 서열과 상이한(예를 들어, 아미노산 변형으로 인해서) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, D 도메인은 서열번호 17, 18 및 19의 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, D 도메인은 서열번호 20 내지 26 및 27의 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 추가 실시형태에서, D 도메인은 서열번호 44 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0707] 일부 실시형태에서 (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASBD는 Z-도메인 스캐폴드(어피바디)-기반 AD 결합 도메인이다. Z-도메인 스캐폴드-기반 결합 도메인은 일반적으로 58개의 아미노산 잔기로 이루어지는데, 여기서 3개의 알파 나선 중 첫 번째 것 및 두 번째 것에 위치한 최대 13개의 위치의 치환이 관심대상 표적(AD)에 대한 표적(AD) 인식 및 결합 특이성을 부여한다. 추가 실시형태에서, Z-도메인 ASBD는 서열번호 28 및 29로부터 선택된 서열을 포함한다. Z-도메인(어피바디) 스캐폴드-기반 결합 도메인은 전체 내용 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 제5,831,012호에 추가로 기재되어 있다.

[0708] 2차 구조-매개된 표적 결합을 디스플레이하는 ASBD의 추가 예는 DARPin, 어필린(affilin) 및 아르마딜로(armadillo) 반복부-기반 결합 스캐폴드를 포함한다.

[0709] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASBD는 DARPin-기반 AD 결합 도메인이다. DARPin-기반 결합 도메인은 일반적으로 N-말단 캡핑 반복부와 C-말단 캡핑 반복부 사이에 위치한 서열번호 30의 서열의 2 내

지 3개의 반복부를 함유한다(예를 들어, 각각 서열 MRGSHHHHHGSDLGKKLLEAARAGQDDEVIRILMANGA DVNAX₃₃ (서열번호 31) 및 서열 QDKFGKTAFDISIDNGNEDLAEILQ (서열번호 32)(여기서 제1 Gln은 선행 반복부의 공통 반복 위치 X₃₃에 상응함)). 각각의 내부 반복부는 27개의 프레임워크 잔기 및 β-턴을 형성하는 최대 6개의 치환된 비-프레임워크 잔기로 구성되며, 그 다음 반복부의 β-에 연결하는 루프 및 2개의 역평행 나선이 존재한다. DARPin의 집단적 치환 및 구조가 표적(AD) 인식 및 결합 특이성을 부여한다.

표 1

예시적인 2차구조-기반 ASDB 서열

ADBD	서열
D-도메인 F1	MGSWX ₁ X ₂ FKX ₃ X ₄ LAX ₅ IKX ₆ X ₇ LEALGGSEAEALAX ₈ FEX ₉ X ₁₀ IAX ₁₁ FEX ₁₂ X ₁₃ LQX ₁₄ YKGGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (서열번호 17)
D-도메인 F2	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAEALAFX ₁₃ X ₁₄ EIX ₁₅ AFX ₁₆ X ₁₇ ELX ₁₈ AYKGGKNPEVEALX ₁₉ X ₂₀ EAX ₂₁ AIX ₂₂ X ₂₃ ELX ₂₄ AYRHN (서열번호 18)
D-도메인 F3	MGSWX ₁ EFX ₂ X ₃ RLX ₄ AIX ₅ X ₆ RLX ₇ ALGGSEAEALAAFEKEIAAFESLQAYKGGKNPEVEALX ₈ LRX ₉ X ₁₀ AAAX ₁₁ IRX ₁₂ X ₁₃ LQAYRHN (서열번호 19)
D-도메인 C1	MGSWX ₁ X ₂ FKX ₃ X ₄ LAX ₅ IKX ₆ X ₇ LEALGGSEAEALAFX ₈ X ₉ EIX ₁₀ AFX ₁₁ X ₁₂ ELX ₁₃ AYKGGKNPEVEALX ₁₄ LRX ₁₅ X ₁₆ AAAX ₁₇ IRX ₁₈ X ₁₉ LQAYRHN (서열번호 20)
D-도메인 C2	MGSWX ₁ EFX ₂ X ₃ RLX ₄ AIX ₅ X ₆ RLX ₇ ALGGSEAEALAX ₈ FEX ₉ X ₁₀ IAX ₁₁ FEX ₁₂ X ₁₃ LQX ₁₄ YKGGNPEVEALX ₁₅ X ₁₆ EAX ₁₇ AIX ₁₈ X ₁₉ ELX ₂₀ AYRHN (서열번호 21)
D-도메인 F1L _{px}	MGSWX ₁ X ₂ FKX ₃ X ₄ LAX ₅ IKX ₆ X ₇ LEALZ ₈ EALAX ₉ FEX ₁₀ X ₁₁ IAX ₁₂ FEX ₁₃ X ₁₄ LQX ₁₅ YZ ₁₆ NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (서열번호 22)
D-도메인 F2L _{px}	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ ₈ EALAAFX ₉ X ₁₀ EIX ₁₁ AFX ₁₂ X ₁₃ ELX ₁₄ AYZ ₁₅ NPEVEALX ₁₆ X ₁₇ EAX ₁₈ AIX ₁₉ X ₂₀ ELX ₂₁ AYRHN (서열번호 23)
D-도메인 F3L _{px}	MGSWX ₁ EFX ₂ X ₃ RLX ₄ AIX ₅ X ₆ RLX ₇ ALZ ₈ EALAAFEKEIAAFESLQAY ₉ YZ ₁₀ NPEVEALX ₁₁ LRX ₁₂ X ₁₃ AAAX ₁₄ IRX ₁₅ X ₁₆ LQAYRHN (서열번호 24)
D-도메인 C1L _{px}	MGSWX ₁ X ₂ FKX ₃ X ₄ LAX ₅ IKX ₆ X ₇ LEALZ ₈ EALAAFX ₉ X ₁₀ EIX ₁₁ AFX ₁₂ X ₁₃ ELX ₁₄ AYZ ₁₅ NPEVEALX ₁₆ LRX ₁₇ X ₁₈ AAAX ₁₉ IRX ₂₀ X ₂₁ LQAYRHN (서열번호 25)
D-도메인 C2L _{px}	MGSWX ₁ EFX ₂ X ₃ RLX ₄ AIX ₅ X ₆ RLX ₇ ALZ ₈ EALAX ₉ FEX ₁₀ X ₁₁ IAX ₁₂ FEX ₁₃ X ₁₄ LQX ₁₅ YZ ₁₆ NPEVEALX ₁₇ X ₁₈ EAX ₁₉ AIX ₂₀ X ₂₁ ELX ₂₂ AYRHN (서열번호 26)
D-도메인 DD-WTF	MGSWX ₁ EFX ₂ X ₃ RLX ₄ X ₅ IX ₆ X ₇ RLX ₈ ALGGSEAEALAAFEKEIX ₉ AFX ₁₀ X ₁₁ ELX ₁₂ AYKGGKNPEVEALRX ₁₃ EAX ₁₄ X ₁₅ IRX ₁₆ ELX ₁₇ X ₁₈ YRX ₁₉ X ₂₀ (서열번호 27)
Z-도메인 AFFa	VDNKFNKEX ₁ X ₂ AX ₃ X ₄ EIX ₅ X ₆ LPNLNX ₇ X ₈ QX ₉ X ₁₀ AFIX ₁₁ SLX ₁₂ DDPSQSANLLAEAKKLNDQAQPK (서열번호 28)
Z-도메인 AFFb	NKEX ₁ X ₂ AX ₃ X ₄ EIX ₅ X ₆ LPNLNX ₇ X ₈ QX ₉ X ₁₀ AFIX ₁₁ SLX ₁₂ DDP (서열번호 29)
DARPin	DX ₁ X ₂ GX ₃ TPLHLAAX ₄ X ₅ GHLEIVEVLLKZ ₆ GADVNAX ₇ (서열번호 30)(여기서 X는 C, R 또는 P가 아닌 임의의 아미노산이고, Z는 H, N 또는 Y임).

X = 자연 아미노산 및 비자연 아미노산을 비롯한 모든 아미노산 잔기
Z = 약 2 내지 약 30 개의 자연 또는 비자연 아미노산을 포함하는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 루프 1(Z₁) 또는 루프 2(Z₂)에 상응하는 아미노산 서열

[0710]

[0711]

일부 실시형태에서, 표적 AD에 대한 (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASDB의 결합 특이성은 ASDB 상의 노출된 루프 내의 아미노산에 의해서 매개된다. 이러한 결합 특성을 갖는 스캐폴드의 예는 어드넥틴(adnectin), 리포칼린(lipocalin), 아비머(avimer), 노틴(knottin), 피노머(fynomer), 아트리머(atrimer), 쿠니츠(kunitz) 도메인-기반 결합제 및 CTLA4-기반 결합 스캐폴드를 포함한다.

[0712]

일부 실시형태에서, ASDB는 어드넥틴-기반 AD 결합 도메인이다. 어드넥틴-기반 결합 도메인은 피브로넥틴 타입 III의 제10 도메인(10Fn3)으로부터 유래된다. 이러한 ADBD는 일반적으로 6개의 루프에 의해서 연결된 7개의 표준품을 함유하는 베타 샌드위치 폴드를 채택한 94 아미노산 결합 도메인이다. 어드넥틴 도메인의 하나의 면 상의 3개의 표면-노출된 루프 내의 치환은 표적(AD) 특이적 결합 모이어티를 생성시킨다.

[0713]

일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASDB는 리포칼린-, 어필린- 또는 안티칼린(anticalin)-기반 AD-결합 도메인이다. 안티칼린 스캐폴드는 8개의 역평행 β-가닥으로 구성된 보존된 β-배럴(barrel) 구조를 나타내며, 일반적으로 160 내지 180개의 아미노산으로 이루어진다. 안티칼린-기반 결합 스캐폴드의 리간드 결합 포켓은, 각각 최대 24개의 치환을 함유하고, 집합적으로 표적(AD) 인식 및 결합 특이성을 부여하는 4개의 루프로 구성된다.

[0714]

일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASDB는 아비머 스캐폴드-기반 AD-결합 도메인이다. 아비머 스캐폴드-기반 결합 도메인은 세포 표면 수용체의 A-도메인으로부터 유래되고, 일반적으로 35개 아미노산 길이이다. 아비머-기반 결합 도메인의 구조는 12개의 보존된 아미노산에 의해서 유지된다. 결합 도메인의 나머지

지 23개 잔기 중 전부 이하의 치환이 표적(AD) 인식 및 결합 특이성을 부여한다. 일부 실시형태에서, 아비머 스캐폴드-기반 결합 도메인은 서열 EFX₃CX₅NGX₈CIPX₁₂WX₁₃CDGX₁₉DDCGDX₂₅SDE(여기서 X는 임의의 아미노산임)(서열 번호 33)를 포함한다. 아비머 스캐폴드-기반 결합 도메인은 각각의 전체 내용 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 출원 공개 제20040175756호, 제20050053973호, 제20050048512호 및 제20060008844호에 추가로 기재되어 있다.

[0715] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASBD는 피노머 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다. 피노머 결합 도메인은 일반적으로 60 내지 75개의 아미노산 길이이고, 2개의 가요성 루프에 의해서 결합된 한 쌍의 역평행 베타 시트로 구성된다. 루프 내의 치환/삽입이 AD 표적 인식 및 결합 특이성을 부여한다. 일부 실시형태에서, 피노머-기반 AD 결합 도메인은 서열 GVTLFV ALYDYX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂LSFHKGEKFQILSTHEYEX₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆X₄₇X₄₈WEARSLTTGETGX₆₁IPSNYVAPVDSIQ(여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이고, X₁₃ 내지 X₂₁ 및 X₄₂ 내지 X₄₆은 선택적으로 존재하지 않음)(서열번호 34)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 피노머-기반 AD 결합 도메인은 서열 GVTLFVALYDYX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂LSFHKGEKFQILSTHEYEDWWEARSLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ(여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이고, X₁₆ 내지 X₂₁은 선택적으로 존재하지 않음)(서열번호 35)을 포함한다.

[0716] 일부 실시형태에서 (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASBD는 노틴 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다. 노틴 스캐폴드-기반 결합 도메인은 가변 길이의 루프 및 다수의 다이설파이드 결합에 의해서 연결된 3개의 역평행 β-가닥으로 구성된 30-아미노산 단백질 폴드에 상응한다.

[0717] 일부 실시형태에서 (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASBD는 쿠니츠 도메인-기반 AD 결합 도메인이다. 쿠니츠 도메인-기반 결합 도메인은 쿠니츠-유형 프로테아제 저해제의 활성 모티프로부터 유래되고, 일반적으로 약 60개 아미노산 길이이다. 이러한 ADBD의 소수성 코어는 3쌍의 다이설파이드 결합에 의해서 안정화된 트위스트된 2-가닥 역평행 β-시트 및 2개의 α-나선으로 구성된다. 3개의 루프 내의 치환 및 삽입이 AD 표적 인식 및 결합 특이성을 부여한다. 일부 실시형태에서, 쿠니츠 도메인-기반 AD 결합 도메인은 서열 MHSFCAFKADX₁₁GX₁₃C X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉RFFNFNIFTRQEEFX₃₄YGGCX₃₉X₄₀NQNRFESELECKKMCSTRDGA(서열번호 36) 서열을 포함하는데, 이것은 X 이외의 위치에서 적어도 85% 동일하고; X₁₁은 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; X₁₃은 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; X₁₅는 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; X₁₆은 A, G, E, D, H, T 중 하나이고; X₁₇은 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; X₁₈은 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; X₁₉는 A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; X₃₄는 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; X₃₉는 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y 중 하나이고; 그리고 X₄₀은 G 및 A 중 하나이다. 쿠니츠 스캐폴드-기반 결합 도메인은 전체 내용 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 출원 공개 제 WO 2004063337호에 추가로 기재되어 있다.

[0718] 일부 실시형태에서 (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ASBD는 WW 도메인-기반 AD-결합 도메인이다. WW 도메인-기반 결합 스캐폴드는 일반적으로 30 내지 35개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, WW 도메인-기반 AD 결합 스캐폴드는 서열 KLPPGWX₇KX₉WSX₁₂X₁₃X₁₄GRVX₁₈YX₂₀NX₂₂ITX₂₅AX₂₇QWERP(서열번호 37)(여기서, X₇, X₉, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₈, X₂₀, X₂₂, X₂₅ 및 X₂₇은 임의의 아미노산을 포함하고, X₁₄는 선택적으로 존재하지 않음)를 포함한다.

[0719] 일부 실시형태에서, WW 도메인-기반 AD 결합 스캐폴드는 서열 KLPPGWX₇KX₉WSX₁₂X₁₃GRVX₁₇YX₁₉NX₂₁ITX₂₄AX₂₆QWERP(서열번호 38)(여기서 X₇, X₉, X₁₂, X₁₃, X₁₇, X₁₉, X₂₁, X₂₄ 및 X₂₆은 임의의 아미노산을 나타내고, X₁₄는 선택적으로 존재하지 않음)를 포함한다.

표 2

예시적인 루프-기반 ASBD

ASBD	서열
아미머 1	EFX ₃ CX ₅ NGX ₈ CIPX ₁₂ X ₁₃ WX ₁₅ C DGX ₁₉ DDCGDX ₂₅ SDE (서열번호 33)
피노머 1	GVTLFVALYDYX ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ LSFHKGK FQILSTHEYEX ₄₁ X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ X ₄₇ X ₄₈ WEARSLTTGETGX ₆₁ IPSNY VAPVDSIQ (여기서 X는 임의의 아미노산 잔기이고, X ₁₃ -X ₂₁ 및 X ₄₂ -X ₄₆ 은 선택적으로 존재하지 않음 (서열번호 34))
피노머 2	GVTLFVALYDYX ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ LSFHKGK FQILSTHEYEDWWE ARSLTTGETGYIPSNYVAPVDSIQ ₅ (여기서 X ₁₆ -X ₂₁ 은 선택적으로 존재하지 않음) (서열번호 35)
쿠니츠 1	MHSFCFAFKADX ₁₁ GX ₁₃ CX ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ RFFNFIFTRQCEEFX ₃₄ YGGCX ₃₉ X ₄₀ NQNR FES LEECKK MCTRDGA (서열번호 36)
WW1	KLPPGWX ₇ KX ₉ WSX ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ GRVX ₁₈ YX ₂₀ NX ₂₂ ITX ₂₅ AX ₂₇ QWERP (서열번호 37)
WW2	KLPPGWX ₇ KX ₉ WSX ₁₂ X ₁₃ GRVX ₁₇ YX ₁₉ NX ₂₁ ITX ₂₄ AX ₂₆ QWERP (서열번호 38)
X = 모든 아미노산 잔기	

[0720]

[0721] IV. 링커

[0722] 링커는 어댑터 또는 CAR의 2개 이상의 달리 독립적인 기능성 도메인 사이에 위치된 펩타이드 또는 다른 화학 링커지이다.

[0723] 단일-쇄 아미노산 서열에서 어댑터의 2개 이상의 기능성 도메인을 작동 가능하게 연결하기에 적합한 링커는 폴리펩타이드 링커, 예컨대, 글리신 링커, 세린 링커, 혼합 글리신/세린 링커, 글리신- 및 세린-풍부 링커, 또는 상당히 극성인 폴리펩타이드 단편으로 구성된 링커를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0724] 일 실시형태에서, 링커는 글리신, 알라닌, 프롤린, 아스파라긴, 글루타민, 및 라이신으로부터 선택된 다수의 아미노산으로 구성된다. 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR 내의 하나 이상의 링커는 글리신, 알라닌, 프롤린, 아스파라긴, 아스파르트산, 트레오닌, 글루타민, 및 라이신으로부터 선택된 다수의 아미노산으로 구성된다. 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR 내의 하나 이상의 링커는 글리신, 알라닌, 프롤린, 아스파라긴, 아스파르트산, 트레오닌, 글루타민, 및 라이신으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산으로 구성된다. 또 다른 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR 내의 하나 이상의 링커는 입체적으로 방해되지 않은 다수의 아미노산으로 구성된다. 또 다른 실시형태에서, 다수의 아미노산이 글리신, 세린 및/또는 알라닌인 링커이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR 링커 내의 하나 이상의 링커는 폴리글리신(예컨대, (Gly)₅(서열번호1099), 및 (Gly)₈(서열번호1100), 폴리(Gly-Ala) 및 폴리알라닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 링커는 Gly-Gly-Gly-Gly-Thr-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser(서열번호 39)의 서열을 함유한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR 내의 하나 이상의 링커는 Gly-Gly-Gly-Gly-Asp-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser의 서열(서열번호 40)을 포함한다.

[0725] 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR은 각각 어댑터 또는 CAR의 또 다른 성분에 직접 부착된(즉, 링커 없이) ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR은 각각 어댑터 또는 CAR의 또 다른 도메인에 직접 부착된 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4 또는 적어도 5개의 ADBD를 함유한다.

[0726] 또 다른 실시형태에서, ADBD는 링커를 통해서 어댑터 또는 CAR의 또 다른 성분에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 어댑터 또는 CAR은 단일 링커, 다수의 링커를 함유할 수 있거나 링커를 함유하지 않을 수 있다. 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR은 각각 링커 펩타이드를 통해서 어댑터 또는 CAR의 또 다른 성분에 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR은 각각 동일하거나 상이한 링커를 통해서, 어댑터 또는 CAR의 또 다른 도메인에 작동 가능하게 연결된 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4 또는 적어도 5개의 ADBD를 함유한다.

[0727] 링커는, 그것이 기능성 도메인이 기능하게 하는(예를 들어, 관심대상 표적에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인의 능력) 방식으로 어댑터 또는 CAR의 기능성 도메인에 작동 가능하게 연결할 수 있는 한 임의의 크기 또는 조성을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커(들)는 약 1 내지 약 100개의 아미노산, 약 1 내지 50개의 아미노산, 약 1 내지 20개의 아미노산, 약 1 내지 15개의 아미노산, 약 1 내지 10개의 아미노산, 약 1 내지 5개의 아미노산, 약 2 내지 20개의 아미노산, 약 2 내지 15개의 아미노산, 약 2 내지 10개의 아미노산 또는 약 2 내지 5개의 아미노산이다. 링커(들)의 길이, 가요성 정도 및/또는 다른 특성이 관심대상 표적 또는 하나 이상의 다른 관심대상 표적 단백질에 대한 친화성, 특이성 또는 결합능을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 본 발명의 최종

폴리펩타이드의 특성에 약간의 영향을 미칠 수 있다는 것이 명백할 것이다. 2개 이상의 링커가 어댑터 또는 CAR에서 사용되는 경우, 이러한 링커는 동일하거나 상이할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 맥락 및 개시내용에서, 당업자는 어댑터 또는 CAR의 기능성 도메인을 작동 가능하게 연결하기 위한 목적으로 최적의 링커 조성 및 길이를 일상적으로 결정할 수 있을 것이다.

[0728] 링커는 또한 비-펩타이드 링커, 예컨대, 알킬 링커, 또는 PEG 링커일 수 있다. 예를 들어, 알킬 링커, 예컨대, $-NH-(CH_2)_s-C(=O)-$ (여기서 s 는 2 내지 20임)가 사용될 수 있다. 이들 알킬 링커는 임의의 비입체 장애기, 예컨대, 저급 알킬, 예를 들어, C1-C6 저급 아실, 할로젠(예를 들어, Cl, Br), CN, NH₂, 페닐 등에 의해서 추가로 치환될 수 있다. 예시적인 비-펩타이드 링커는 PEG 링커이다. 특정 실시형태에서, PEG 링커는 약 100 내지 5000kDa 또는 약 100 내지 500kDa의 분자량을 갖는다.

[0729] 화학적 가교에 의해 어댑터 또는 CAR 기능성 도메인을 커플링시키기에 적합한 링커는 동종-이작용성 화학적 가교 화합물, 예컨대, 글루타알데하이드, 이미도에스터, 예컨대, 다이메틸 아디프이미데이트(DMA), 다이메틸 수베르 이미데이트(DMS) 및 다이메틸 피멜이미데이트(DMP) 또는 N-하이드록시석신이미드(NHS) 에스터, 예컨대, 다이티오비스(석신이미딜프로피오네이트)(DSP) 및 다이티올비스(설포석신이미딜프로피오네이트)(DTSSP)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 어댑터 또는 CAR 기능성 도메인을 커플링시키기에 적합한 링커의 예는 1개의 아민-반응성 단위 및 다른 단위의 설포하이드릴-반응성 모이어티 또는 한 단위의 NHS 에스터 및 SH-반응성 기(예를 들어, 말레이미드 또는 피리딜)가 있는 가교제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0730] 추가 실시형태에서, 어댑터 또는 CAR 내의 하나 이상의 링커는 절단성이다. 절단성 링커의 예는 다양한 유형의 프로테아제(시험관내 또는 생체내), 예컨대, Tev, 트롬빈, Xa 인자, 플라스민(혈액 프로테아제), 메탈로프로테아제, 카텝신(예를 들어, GFLG 등) 및 다른 신체 구획에서 발견되는 프로테아제에 의해서 인식되는 펩타이드 서열을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0731] 일부 실시형태에서, 링커는 세포 내에서 또는 세포 표면에서 어댑터 기능성 도메인 또는 세포독성제의 방출을 용이하게 하는 "절단성 링커"이다. 예를 들어, 조성물이 세포 내로 내제화되었을 때 어댑터 또는 세포독성제 간의 공유 부착이 세포 내에서 절단되는 것이 바람직한 경우에 산-불안정 링커(예를 들어, 하이드라존), 프로테아제-민감성(예를 들어, 펩티다제-민감성) 링커, 광불안정 링커, 다이메틸 링커 또는 다이설파이드-함유 링커(예를 들어, 문헌[Chari, Can. Res. 52: 127-131 (1992)]; 미국 특허 제5,208,020호; 및 미국 출원 공개 제20090110753호(각각의 내용 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨) 참조)를 사용할 수 있다. 용어 "세포 내에서 절단되는" 및 "세포내 절단"은 즉, 어댑터와 세포독성제 간의 링커를 통해서 연결된, 공유 부착이 파괴되어, 유리 어댑터 및/또는 세포독성제가 세포 내부에서 해리되게 하는 어댑터 약물 접합체 상에서의 세포 내부에서의 대사 과정 또는 반응을 지칭한다.

[0732] 추가 실시형태에서, CAR 내의 하나 이상의 링커는 절단성이다. 절단성 링커의 예는 다양한 유형의 프로테아제(시험관내 또는 생체내), 예컨대, Tev, 트롬빈, Xa 인자, 플라스민(혈액 프로테아제), 메탈로프로테아제, 카텝신(예를 들어, GFLG 등) 및 다른 신체 구획에서 발견되는 프로테아제에 의해서 인식되는 펩타이드 서열을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0733] 일부 실시형태에서, 약 1 내지 100개 아미노산 길이의 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커를 사용하여 CAR의 도메인 중 임의의 것을 함께 연결한다. 인접한 단백질 도메인이 서로에 대해 자유롭게 움직이도록 링커는 가요성 잔기, 예컨대, 글리신 및 세린(또는 임의의 다른 아미노산)으로 구성될 수 있다. 링커의 아미노산 서열 조성은 CAR의 잠재적인 면역원성을 최소화하도록 선택될 수 있다. 2개의 인접한 도메인이 서로 입체적으로 방해하지 않는 것을 보장하는 것이 바람직한 경우 더 긴 링커를 사용할 수 있다.

[0734] 일부 실시형태에서, 바람직하게는 2 내지 10개 아미노산 길이가 CAR의 막관통 도메인과 세포질 신호전달 도메인 사이의 링커지를 형성한다. 추가 실시형태에서, 링커는 10 내지 15개 아미노산 길이, 또는 15 내지 20개, 또는 20 내지 30개, 또는 30 내지 60개, 또는 60 내지 100개 아미노산 길이(또는 열거된 것 사이의 임의의 범위)의 길이이다. 추가 실시형태에서, 링커는 글리신-세린 이중항 서열이다. 일부 실시형태에서, ESD는 인간 T 세포 표면 당단백질 CD8 알파-쇄 ESD 영역(예를 들어, 아미노산 잔기 138 내지 182 CD8 알파 쇄; 스위스-프로트 수탁 번호 P01732)에 상응한다. 일부 실시형태에서, ESD는 발현 기능 또는 면역원성을 개선시키기 위해서, 아미노산 치환을 통해서, 추가로 변형된 CD8 ESD 영역에 상응한다. 추가 실시형태에서, ESD는 개선된 발현 기능 또는 면역원성을 부여하는 CD28 ESD의 변형을 함유하는 서열 및 CD28 ESD에 상응한다.

[0735] 링커 최적화는 본 명세서에 기재되고/되거나 당업계에 널리 공지된 기술을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시

형태에서, 링커는 표적 항원 결정기에 결합하는 어댑터 또는 CAR의 능력 및/또는 적절하게 기능하는 또 다른 어댑터 또는 CAR 기능성 도메인의 능력의 능력(예를 들어, 효과기 기능을 도출하는 어댑터 내의 효과기 기능성 도메인의 능력 또는 Rcrn에 결합하는 어댑터 내의 Fcrn 결합 도메인의 능력)을 파괴하지 않는다.

[0736] **V. 어댑터 - 가용성 단백질**

[0737] 본 명세서에는 다중-도메인 가용성 어댑터 단백질이 제공된다. 어댑터는 항원 결정기(AD)(예를 들어, 섹션 II 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 및 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)(예를 들어, 섹션 III 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)을 포함한다. 어댑터는 추가적인 AD, 추가적인 ADBD 및/또는 다른 추가적인 도메인을 더 포함할 수 있다.

[0738] 본 명세서에 제공된 어댑터에서, AD는 ADBD에 대한 N-말단일 수 있다. 대안적으로, ADBD는 AD에 대한 N-말단일 수 있다. 일부 실시형태에서, AD 및 ADBD는 직접 융합된다. 일부 실시형태에서, AD 및 ADBD는 링커(단백질 링커 또는 화학적 링커) 또는 또 다른 단백질 도메인(예를 들어, 기능성 도메인)을 통해서 융합된다.

[0739] 일부 실시형태에서, 어댑터는 ADBD와 어댑터의 또 다른 기능성 도메인 사이에 위치한 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 어댑터의 2개의 ADBD 사이에 위치된다. 일부 실시형태에서, 링커는 어댑터의 AD와 ADBD 사이에 위치된다. 어댑터의 2개 이상의 기능성 도메인을 커플링시키기에 적합한 링커는 당업자에게 명백할 것이고, 펩타이드, 단백질 또는 다른 유기 분자를 연결하기 위해서 당업계에서 일반적으로 사용되는 임의의 링커일 수 있다. 예시적인 링커는 섹션 IV에 제공되어 있다. 특정 실시형태에서, 링커(들)는 약제학적 용도를 위해서 의도되는 단백질 또는 폴리펩타이드를 작제하기에 적합하다.

[0740] AD(또는 다수의 AD) 또는 ADBD(또는 다수의 ADBD)에 더하여, 본 명세서에 제공된 어댑터는 추가적인 도메인 또는 추가적인 도메인, 예를 들어, 연장된 반감기를 부여하는 도메인을 더 포함할 수 있다.

[0741] 일부 실시형태에서, 어댑터 또는 어댑터 내의 ADBD는 탈면역화된다(deimmunized).

[0742] 본 명세서에 제공된 어댑터는 진단, 분석 및 치료 응용을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 용도를 갖는다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 예를 들어, 표적 세포를 사멸시키기 위해서, 세포의 표면(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 상에서 발현되는 키메라 항원 수용체(CAR)(예를 들어, 섹션 VI 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)와 조합하여 사용된다.

[0743] **Va. 항원 결정기(AD)**

[0744] 본 명세서에 제공된 어댑터는 적어도 하나의 항원 결정기(AD)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 단일 AD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 2개 이상의 AD를 포함한다. 어댑터가 2개 이상의 AD를 포함하는 경우, AD는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0745] 본 명세서에 제공된 어댑터에서, AD는 임의의 AD 또는 AD의 조합물일 수 있다(예를 들어, 섹션 II 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음).

[0746] 일부 실시형태에서, 어댑터는 BCMA의 세포의 도메인(예를 들어, 서열번호 5의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 5의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

[0747] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD123의 세포의 도메인(예를 들어, 서열번호 11의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 11의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

[0748] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD19의 세포의 도메인(예를 들어, 서열번호 2 또는 3의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 2 또는 3의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

[0749] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD20의 세포의 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 6 내지 9 또는 10의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

- [0750] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD22의 세포외 도메인(예를 들어, 서열번호 41의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 41의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0751] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD37의 세포외 도메인(예를 들어, 서열번호 12 또는 13의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 12 또는 13의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0752] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1의 세포외 도메인(예를 들어, 서열번호 1138의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 1138의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0753] 일부 실시형태에서, 어댑터는 HER2의 세포외 도메인(예를 들어, 서열번호 42의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 42의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0754] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45의 세포외 도메인(예를 들어, 서열번호 1106의 잔기 29 내지 766의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 1106의 잔기 29 내지 766의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0755] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 세포외 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0756] 일부 실시형태에서, AD는 AFP의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 15의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [0757] 일부 실시형태에서, AD는 AFP p26의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 16의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1117의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0758] 일부 실시형태에서, 어댑터는 p26 단백질(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 서열을 가짐)을 포함한다. p26 서열을 함유하는 이러한 융합 단백질은 본 발명에서 놀랍게도 긴 혈청 반감기를 갖는 것을 발견하였다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 적어도 1시간, 적어도 2시간, 적어도 4시간, 적어도 8시간, 적어도 16시간, 적어도 32시간, 적어도 64시간 이상의 생체내 혈장 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 마우스에서 적어도 1시간, 적어도 2시간, 적어도 4시간, 적어도 8시간, 적어도 16시간, 적어도 32시간, 적어도 64시간 또는 65시간 초과 시간 또는 1 내지 10시간, 2 내지 10시간, 4 내지 10시간, 6 내지 10시간 또는 6 내지 9시간의 생체내 혈장 반감기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 인간에서 적어도 1시간, 적어도 2시간, 적어도 4시간, 적어도 8시간, 적어도 16시간, 적어도 32시간, 적어도 64시간 또는 65시간 초과 시간 또는 1 내지 10시간, 2 내지 10시간, 4 내지 10시간, 6 내지 10시간 또는 6 내지 9시간의 생체내 혈장 반감기를 갖는다.
- [0759] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 p26 단백질(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 서열을 가짐)을 포함하는 어댑터의(예를 들어, 인간 또는 마우스에서) 생체내 반감기를 변형시키는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 하나 이상의 표적-결합 DDpp를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터의 반감기는, 인간 p26 단백질에서 일반적으로 발견되는 하나 이상의 아미노산 잔기를 치

환 또는 결실시킴으로써, 또는 인간 p26 단백질에서 일반적으로 발견되지 않는 하나 이상의 아미노산 잔기를 삽입함으로써 증가되거나 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 어댑터의 p26 서열은 어댑터의 생체내 반감기를 증가 또는 감소시키도록 1, 2, 3, 5, 5, 10 또는 1 내지 20, 1 내지 10, 3 내지 10 또는 3 내지 5개의 아미노산 치환(보존적 및/또는 비보존적 치환), 결실 및/또는 삽입을 통해서 변형된다. 특정 실시형태에서, p26(서열번호 16)의 217번 위치에서 글루타민(Gln, Q)에 상응하는 아미노산 잔기는 또 다른 아미노산 잔기로 치환된다. 추가 실시형태에서, 치환은 Gln217Pro이다. 또 다른 실시형태에서, 어댑터의 p26 서열은 어댑터의 생체내 반감기를 증가 또는 감소시키도록 1 내지 150, 1 내지 100, 1 내지 50, 1 내지 25 또는 1 내지 10개의 아미노산 잔기의 결실을 통해서 변형된다. 추가 실시형태에서, 어댑터의 p26 서열은 어댑터와 FcRn의 상호 작용을 증가 또는 감소시키도록 1, 2, 3, 5, 5, 10 또는 1 내지 20, 1 내지 10, 3 내지 10 또는 3 내지 5개의 아미노산 치환(보존적 및/또는 비보존적 치환), 결실 및/또는 삽입을 통해서 변형된다.

[0760] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 자연 발생 단백질 또는 다른 분자에 존재하는 AD이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간에 내인성인 AD이다.

[0761] 일부 실시형태에서, AD는 인간 세포내 단백질의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 엘라스틴 Tyk2, Jak1, Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 및 GRB2로부터 선택된 인간 세포내 단백질의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 세포내 단백질의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

[0762] 일부 실시형태에서, 어댑터의 ADBD에 의해서 특이적으로 결합된 관심대상 표적 자체는 상이한 서열을 갖는 또 다른 어댑터의 AD이다.

[0763] Vb. 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)

[0764] 본 명세서에 제공된 어댑터는 적어도 하나의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 하나의 ADBD를 함유한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 적어도 2, 3, 4 또는 5개 또는 5개 초과인 ADBD를 함유한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5개 또는 5개 초과인 상이한 ADBD를 함유한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 적어도 2, 3, 4 또는 5개 또는 5개 초과인 상이한 ADBD를 함유한다. 따라서, 어댑터는 단량체 ADBD(즉, 하나의 항원 결정기 결합 도메인을 함유함) 또는 다량체 ADBD(즉, 링커에 의해서 선택적으로 작동 가능하게 연결된 탠덤의 하나 초과인 항원 결정기 결합 도메인을 함유함)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 다량체 어댑터의 사용은 향상된(예를 들어, 상승작용적) 표적 결합을 제공한다. 추가 실시형태에서, 다량체 어댑터의 사용은 단일 어댑터 작제물(예를 들어, 이중-, 삼중-특이적 등)을 사용한 하나 초과인 표적의 표적화를 허용한다.

[0765] 다량체 어댑터는 동중-다량체(즉, 링커(들)에 의해서 선택적으로 연결된 동일한 ADBD 중 하나 초과를 함유함)(예를 들어, 동중이량체, 동중삼량체, 동중사량체 등) 또는 어댑터 이중-다량체(즉, 적어도 2개의 항원 결정기 결합 도메인이 존재하는 상이한 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인을 함유함)이다. 임의의 특정 어댑터 내에 포함된 ADBD의 수는 실시형태에 따라서 달라질 수 있고, 어댑터가 생산되는 발현 시스템에 의해서 적어도 부분적으로 정의될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 그러나, 융합 단백질은 약 5 내지 약 10개의 ADBD, 약 10 내지 약 15개의 ADBD, 약 15 내지 약 20개의 ADBD, 약 20 내지 약 25개의 ADBD 또는 약 25 내지 약 30개의 ADBD(열거된 값 사이의 수뿐만 아니라 중점 포함)의 다량체를 포함할 수 있다. 또한, 어댑터의 다수의 도메인은 동일하거나 상이한 ADBD(들)를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과인 도메인은 탠덤으로 존재한다.

[0766] 일 실시형태에서, 어댑터는 작동 가능하게 연결된 2개 이상의 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 어댑터는 표적 항원 상의 동일하거나 상이한 AD에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 동일한 표적 항원에 결합하는 2개 이상의 동일한 ADBD의 링커지는 표적 항원에 대해서 하나의 ADBD만을 함유하는 조성물과 구별되는 이점(예를 들어, 증가된 결합 결합능, 표적 클러스터링 및 수용체 활성화)을 제공하는 다가 분자를 생성시킨다. 또 다른 실시형태에서 어댑터는 상이한 항원에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서 어댑터는 동일한 세포 상의 상이한 항원에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서 어댑터는 상이한 세포 상의 상이한 항원에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 2개 이상의 ADBD의 링커지는 독립적으로 또는 동시에 하나 초과인 표적 항원에 결합할 가능성을 갖는 다가 및 다중-특이적 어댑터를 생성시킨다. 일부 실시형태에서, 다가 어댑터는 동시에 동일한 표적 항원에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 다가 어댑터는 동시에 상이한 표적 항원에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는

500개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 50 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 BCMA 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 AFP P26 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD45 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다.

[0767] 본 명세서에 제공된 어댑터 내의 ADBD는 임의의 AD(예를 들어, 섹션 II 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, ADBD는 BCMA(예를 들어, 서열번호 5의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CD123(예를 들어, 서열번호 11의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CD22(예를 들어, 서열번호 41의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CD19(예를 들어, 서열번호 3의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CD20(예를 들어, 서열번호 6 내지 9 또는 10의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CD37(예를 들어, 서열번호 12 또는 13의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CS1(예를 들어, 서열번호 1138의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 HER2(예를 들어, 서열번호 42의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CD45에 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합한다. 어댑터는 "단일특이적" 또는 "다중-특이적"일 수 있다. "다중-특이적"(예를 들어, 이중특이적, 삼중특이적 또는 더 다중-특이성인 것)인 어댑터는 하나 이상의 상이한 분자 상에 존재하는 2개 이상의 상이한 에피토프를 인식하고, 이에 결합한다.

[0768] 일부 실시형태에서, 어댑터는 BCMA(예를 들어, 서열번호 4의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD123(예를 들어, 서열번호 11의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD22(예를 들어, 서열번호 24의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD19(예를 들어, 서열번호 3의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1(예를 들어, 서열번호 1138의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 HER2(예를 들어, 서열번호 42의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 도메인(예를 들어, 세포외 도메인)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 도메인의 단편을 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 서열번호 4 또는 5, 서열번호 11, 서열번호 24 및 서열번호 3의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 도메인의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개 아미노산 길이인 도메인의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 50 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다.

[0769] 일부 실시형태에서, 어댑터는 ADBD 및/또는 표적 항원(들) 함유 복합체에 의해서 결합되는 하나 이상의 표적 항원에 결합하고, 가교하는 적어도 2개의 ADBD를 함유한다. 일부 실시형태에서, 가교된 항원(들)은 동일한 세포 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 가교된 항원(들)은 상이한 세포 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 항원 결정기(예를 들어, 본 명세서에 기재된 도메인)에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 50 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 BCMA 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD45 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서,

서, 어댑터는 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 AFP P26 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다.

[0770] 일부 실시형태에서, 어댑터는 동일한 ADBD 중 적어도 2개를 함유한다(즉, 다가이다). 일부 실시형태에서, 다가 어댑터는 동시에 동일한 표적 항원 중 2개 이상에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 다가이고, 동시에 동일한 표적 항원에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 다중-다가 어댑터는 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 50 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다. 추가 실시형태에서, 다가 어댑터는 BCMA 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 다가 어댑터는 CD45 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 다가 어댑터는 AFP P26 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다.

[0771] 일부 실시형태에서 어댑터는 상이한 항원에 결합하는 적어도 2개의 ADBD를 함유한다(즉, 다가임). 일부 실시형태에서, 다중-특이적 어댑터는 동시에 상이한 표적 항원에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 또한 다가이고, 동시에 동일한 표적 항원에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 다중-특이적 어댑터는 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 50 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 BCMA 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD45 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 AFP P26 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다.

[0772] 일 실시형태에서, 다중-특이적 어댑터는 관심대상 단일 표적 상의 적어도 2개의 상이한 에피토프에 결합하는 적어도 2개의 ADBD를 함유한다(즉, 동일한 표적 항원에 대해서 다중에피토프적(multiepitotpic)임). 추가 실시형태에서, 다중-특이적 어댑터는 관심대상 표적 상의 하나의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 ADBD 및 동일한 표적 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 다른 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 다중-특이적 어댑터는 제1 표적 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 ADBD 및 제2 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 세포 상의 제1 표적 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 ADBD 및 동일한 세포 상의 제2 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 세포 상의 제1 표적 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 ADBD 및 상이한 세포 상의 제2 항원 상의 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 ADBD를 포함한다.

[0773] 추가 실시형태에서, 어댑터는 다른 이종 단백질(또는 이의 하위도메인)과 작동 가능하게 연결되고, 그렇게 함으로써, 어댑터 융합 단백질에 융합 파트너의 다가, 다중-특이적 및/또는 기능성 특성(예를 들어, 약동학, 예컨대, 증가된 반감기)을 부여하는 2개 이상의 ADBD를 포함한다. 어댑터의 융합 파트너의 예는 항체, 항체 하위도메인(예를 들어, scFv 또는 Fc 도메인), 혈청 알부민, 혈청 알부민 하위도메인, 세포 표면 수용체, T 세포 수용체(TCR)의 알파 체, T 세포 수용체의 베타 체, 세포 표면 수용체 하위도메인, 펩타이드, 펩타이드 태그(예를 들어, FLAG 또는 myc)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. ADBD의 수 및 위치 및 어댑터 내의 이의 각각의 위치는 달라질 수 있다. 예를 들어, ADBD는 융합 파트너의 하나 또는 모든 말단에 위치될 수 있고/있거나 어댑터 융합 파트너 내의 이종 소단위 내에 산재될 수 있다. 일부 실시형태에서 어댑터는 이종 단백질(예를 들어, 항원 결정기)에 의해서 분리된 2개 이상의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이종 단백질은 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 이종 단백질은 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 50 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다.

지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다.

[0774] 일 실시형태에서, 어댑터는 이중특이적이고, 2개의 상이한 표적 항원에 특이적으로 결합하는 ADBD를 함유한다. 추가 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 2개의 상이한 세포 유형의 표면 상에서 발현되는 2개의 상이한 표적 항원에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 종양 세포의 표면 상에서 발현되는 2개의 상이한 표적 항원에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 다발성 골수종 세포의 표면 상에서 발현되는 2개의 상이한 표적 항원(예를 들어, BCMA 및 CS1)에 특이적으로 결합한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 상이한 세포 상에서 발현되는 표적 항원에 결합한다. 추가 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 종양의 상이한 세포 상에서 발현되는 표적 항원에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 종양 맥관구조 또는 종양 미세환경 내의 상이한 세포 상에서 발현되는 표적 항원에 결합한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 암 세포 표적 및 면역 효과기 세포 표적에 특이적으로 결합한다. 일 실시형태에서 이중특이적 어댑터는 암 세포 상에서 발현되는 표적(예를 들어 CD19) 및 T 림프구의 표면 상에서 발현되는 표적(예를 들어, CD3 또는 CD45)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 동시에 상이한 표적 항원에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 어댑터는 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 5 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 BCMA 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD45 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 AFP P26 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다.

[0775] 어댑터가 하나 초과인 ADBD를 포함하는 일부 실시형태에서, ADBD는 본 명세서에 논의된 ADBD의 유형 중 임의의 것(예를 들어, 상기 섹션 III 및 섹션 XI에 기재된 임의의 ADBD)일 수 있다. 예를 들어, ADBD는 항체, 이의 항원-결합 단편, ScFv, 대안적인 스캐폴드 결합 도메인, D 도메인, T 세포 수용체 또는 이의 항원-결합 단편일 수 있다.

[0776] 일부 실시형태에서, 어댑터가 하나 초과인 ADBD를 포함하는 경우, 이러한 ADBD는 동일한 유형의 항원-결합 분자일 수 있거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 어댑터는 D 도메인인 2개의 ADBD를 포함할 수 있다. D 도메인인 2개의 ADBD는 동일하거나 상이할 수 있다. 어댑터는 또한 D 도메인인 ADBD 및 scFv인 ADBD를 포함할 수 있다.. 어댑터는 또한 T 세포 수용체 또는 이의 항원-결합 단편인 ADBD 및 scFv인 ADBD 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 적어도 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 항원 결정기는 5 내지 500, 5 내지 400, 10 내지 300, 5 내지 200, 5 내지 100, 5 내지 50, 10 내지 500, 10 내지 400, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 10 내지 50, 50 내지 500, 50 내지 400, 50 내지 300, 50 내지 200, 50 내지 100, 50 내지 75, 100 내지 500, 100 내지 400, 100 내지 300, 100 내지 200 또는 100 내지 150개 아미노산 길이이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 BCMA 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD45 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 AFP P26 항원 결정기에 의해서 분리된 2개 이상의 작동 가능하게 연결된 ADBD를 포함한다.

[0777] 일부 실시형태에서, 어댑터의 ADBD는 탈면역화된다.

[0778] 일부 실시형태에서, 어댑터는 관심대상 AD를 함유하는 항원 표적에 결합하는 ADBD를 포함하고, 표적의 기능에 대한 식별 가능한 영향을 갖지 않는다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, 어댑터는 관심대상 AD를 함유하는 항원 표적에 결합하고, 표적의 생물학적 활성을 완전히 또는 부분적으로 저해하거나, 길항작용하거나, 효능작용하거나, 차단하거나, 증가시키거나 자극하거나 방해하는 ADBD를 포함한다. 결합은 효능작용 또는 길항작용으로서 식별될 수 있고, 이러한 활성을 평가하는 당업계에 공지된 검정, 생물검정 및/또는 동물 모델을 사용하거나 일상적으로 변형시켜서 결정될 수 있다.

[0779] 어댑터 효능제는 일부 방식에서 어댑터 표적의 생물학적 활성을 증가시키거나 향상시키거나 또는 어댑터 표적의

공지된 효능제에 대등한 생물학적 활성을 갖는 어댑터를 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 어댑터는 그것이 결합하는 표적의 길항제이다. 어댑터 길항제는 어댑터 표적의 생물학적 활성을 완전히 또는 부분적으로 차단하거나 또는 일부 방식에서 방해하거나 또는 어댑터 표적의 공지된 길항제 또는 저해제에 대등한 생물학적 활성을 갖는 어댑터를 지칭한다.

[0780] 일 실시형태에서 어댑터는 혈청 단백질인 관심대상 표적에 특이적으로 결합한다. 일 실시형태에서, 어댑터는 혈청 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA)), 타이록신-결합 단백질, 트랜스페린, 피브리노겐 및 면역글로불린(예를 들어, IgG, IgE 및 IgM)으로부터 선택된 혈청 단백질에 특이적으로 결합한다. 이론에 제한하고자 함은 아니지만, 어댑터가 담체 단백질에 결합하는 것은 담체 단백질 결합 서열이 없는 어댑터에 비교하여 개선된 종양 표적화, 종양 침투, 종양 내에서의 확산 및 향상된 치료 활성을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 개선된 약력학적 프로파일을 어댑터에 부여하는 것으로 여겨진다(예를 들어, 내용 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 제WO 01/45746호 참조).

[0781] 일 실시형태에서 어댑터에 의해서 특이적으로 결합되는 관심대상 표적은 질환-관련 항원이다. 이러한 항원은 암 및/또는 특정 세포 유형(예를 들어, 과다증식 세포) 및/또는 병원체(예를 들어, 박테리아 세포(예를 들어, 결핵, 천연두, 및 탄저병), 바이러스(예를 들어, HIV 및 H), 기생충(예를 들어, 말라리아 및 리슈만편모충증), 진균 감염, 곰팡이, 마이코플라스마)의 특징적인 항원, 프리온 항원, 또는 면역계의 장애와 연관된 항원일 수 있다.

[0782] 추가적 실시형태에서, 어댑터에 의해서 결합되는 관심대상 표적은 박테리아 항원, 바이러스 항원, 진균 항원, 마이코플라스마 항원, 프리온 항원 또는 기생충 항원(예를 들어, 포유동물을 감염시키는 것)이다. 일 실시형태에서, 어댑터의 표적은 인간 파필로마바이러스 탄저병, b형 간염, 관건병, 니파 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 뇌막염 바이러스 또는 CMV이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 병원체에 특이적으로 결합한다.

[0783] Vc. 어댑터 기능성 도메인(들)

[0784] 일부 실시형태에서, 어댑터는 제1 항원 결정기(AD), 제2 항원 결정기에 결합하는 도메인(ADBD)을 포함하고, 하나 이상의 추가적인 바람직한 특성(예를 들어, 개선된 제조) 및/또는 약동학 특성(예를 들어, 개선된 반감기)을 부여하는 기능성 도메인을 더 포함한다. 어댑터의 기능성 도메인은 AD와 ADBD 사이에 위치될 수 있다. 어댑터는 또한 AD 및 ADBD 둘 다에 대해서 N-말단 또는 AD 및 ADBD 둘 다에 대해서 C-말단에 위치될 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터가 2개 이상의 AD를 포함하는 경우, 어댑터의 기능성 도메인은 2개 이상의 AD, 2개 이상의 AD에 대한 N-말단, 또는 2개 이상의 AD에 대한 C-말단 사이에 위치될 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터가 2개 이상의 ADBD를 포함하는 경우, 어댑터의 기능성 도메인은 2개 이상의 ADBD, 2개 이상의 ADBD에 대한 N-말단, 또는 2개 이상의 ADBD에 대한 C-말단 사이에 위치될 수 있다.

[0785] 일부 실시형태에서, 어댑터는 하기로부터 선택된 기능성 도메인을 포함한다: Fc 또는 변이체 Fc(예를 들어, 인간 Fc 또는 변이체 Fc 도메인) 또는 이의 단편, 혈청 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민) 또는 이의 단편; FcRn 결합 도메인; 혈청 단백질 결합 도메인; 사이토카인, 성장 인자, 호르몬 또는 효소; 영상제; 표지화제; 및 펩타이드 태그.

[0786] 어댑터의 기능성 도메인(들)은 자연 유래될 수 있거나 재조합 조작(예를 들어, 파지 디스플레이, 제노마우스 또는 합성)의 결과일 수 있다. 특정 실시형태에서, 어댑터의 기능성 도메인은 반감기를 향상시키고, 항체 의존적 세포독성(ADCC) 및/또는 보체 의존적 세포독성(CDC) 활성을 증가 또는 감소시킨다.

[0787] 일부 실시형태에서, 어댑터는 하기로부터 선택된 기능성 도메인을 포함한다: Fc 또는 이의 변이체 Fc(예를 들어, 인간 Fc 또는 변이체 인간 Fc 도메인) 또는 단편 또는 유도체, 혈청 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민) 또는 이의 단편 또는 유도체(예를 들어, 혈청 단백질 결합 도메인); FcRn 결합 도메인; 및 혈청 단백질 결합 도메인.

[0788] 일 실시형태에서, 어댑터는 어댑터에 하나 이상의 효과기 기능, 예컨대, 하나 이상의 Fc 수용체에 결합하는 능력을 부여하는 항체 효과기 도메인 또는 항체 효과기 도메인의 유도체를 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 기능성 도메인은 CH2 및 CH3 도메인에 의해서 제공되는 효과기 기능을 갖는 항체의 하나 이상의 CH2 및/또는 CH3 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 기능성 도메인은 CH2 및 CH3 도메인에 의해서 제공되는 효과기 기능을 갖는 항체의 CH2 및/또는 CH3 도메인의 하나 이상의 유도체를 포함한다. 효과기 기능을 제공하기 위해서 어댑터에 포함될 수 있고, 본 발명에 포함되는 다른 서열은 당업자에게 자명할 것이고, 일상적으로 선택될 수 있고, 목적하는 효과기 기능(들)을 기초로 본 명세서에 포함된 어댑터 내에서 설계될 수 있다.

- [0789] 일 실시형태에서, 어댑터는 어댑터에 의해서 부여되는 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC)을 증가시키는 기능성 도메인을 포함한다(예를 들어, 각각의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Bruhns *et al.*, Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields *et al.*, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar *et al.*, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen *et al.*, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton *et al.*, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky *et al.*, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009)]; 국제 특허 공개 제W02006/020114호; 문헌[Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009)]; 및 국제 특허 공개 제W02004/074455호 참고). ADCC를 증가시키는 어댑터의 기능성 도메인에 함유된 Fc의 효과기 기능 부여 부분의 단편 조작 변형의 예는 IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D 또는 Q; IgG1-D280H, S298D 또는 V를 갖거나 갖지 않는 K290S; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; 및 IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L에 상응하는 하나 이상의 변형을 포함하고; 여기서 Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카바트(Kabat) 등의 EU 인덱스의 것이다(Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition).
- [0790] 따라서, 일부 실시형태에서, 어댑터는 면역글로불린의 생물학적 또는 생화학적 특징을 어댑터에 부여하는 항체 단편을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 단편은 비공유적으로 이량체화하는 능력, 종양의 부위에서 국지화하는 능력으로부터 선택된 특징 및 항체 단편이 없는 어댑터와 비교할 때 증가된 혈청 반감기를 부여한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 어댑터가 없는 상응하는 항체 단편만큼 적어도 안정적이다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 어댑터가 없는 상응하는 항체 단편보다 더 안정적이다. 어댑터 단백질 안정성은 예를 들어, ELISA 기술을 비롯한 확립된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 37℃에서 적어도 약 10시간, 적어도 약 15시간, 적어도 약 20시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 25시간, 적어도 약 30시간, 적어도 약 35시간, 적어도 약 40시간, 적어도 약 45시간, 적어도 약 48시간, 적어도 약 50시간, 적어도 약 55시간, 적어도 약 60시간, 적어도 약 65시간, 적어도 약 70시간, 적어도 약 72시간, 적어도 약 75시간, 적어도 약 80시간, 적어도 약 85시간, 적어도 약 90시간, 적어도 약 95시간 또는 적어도 약 100시간(열거된 것 사이의 임의의 시간 포함) 동안 전혈(생체내 또는 생체외)에서 안정적이다. 일 실시형태에서, 어댑터는 하나 이상의 불변 영역 도메인의 적어도 부분이 상응하는 변경되지 않은 면역글로불린 서열을 갖는 면역글로불린 단편과 비교했을 때 원하는 생화학적 특징, 예컨대, 효과기 기능 증가 또는 감소, 비-공유 이량체화 능력, 종양 부위에 국지화되는 능력 증가, 혈청 반감기 감소 또는 혈청 반감기 증가를 제공하도록 변경된 면역글로불린 도메인 또는 단편에 상응하는, 면역글로불린 효과기 도메인 또는 반감기에 영향을 미치는 도메인을 함유한다. 불변 영역 도메인의 이러한 변경은 아미노산 치환, 삽입 또는 결실일 수 있다.
- [0791] 일 실시형태에서, 어댑터는 어댑터에 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC)을 부여하는 면역글로불린 효과기 도메인 또는 면역글로불린 효과기 도메인의 유도체의 아미노산 서열을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 ADCC를 증가시키도록 변형된 면역글로불린 효과기 도메인의 서열을 포함한다(예를 들어, 각각의 내용 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Bruhns, Blood 113: 3716-3725 (2009); Shields, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Horton, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008); Zalevsky, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer, Neoplasia 11: 509-517 (2009)]; 국제 특허 공개 제W0 06/020114호; 문헌[Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009)]; 및 국제 특허 제W0 04/074455호 참고). ADCC를 증가시키는 어댑터 내의 아미노산 서열 내에 함유된 면역글로불린 단편 조작 변형의 예는 IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D 또는 Q; IgG1-D280H, S298D 또는 V를 갖거나 갖지 않는 K290S; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; 및 IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L에 상응하는 하나 이상의 변형을 갖는 면역글로불린 효과기 도메인 서열을 포함하고; 여기서 Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카바트 등의 EU 인덱스의 것이다(본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition]).
- [0792] 추가 실시형태에서, 어댑터는 어댑터에 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP)을 부여하는 면역글로불린 효과기 도메인 또는 면역글로불린 효과기 도메인의 유도체의 아미노산 서열을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 항체-의존적 세포 식세포작용(ADCP)을 증가시키도록 변형된 면역글로불린 효과기 도메인의 서열을 포함한다(예를 들어, 각각의 내용 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Shields *et al.*, J. Biol. Chem. 276: 6591-6604 (2001); Lazar *et al.*, PNAS 103: 4005-4010 (2006); Stavenhagen *et al.*, Cancer Res. 67: 8882-8890 (2007); Richards *et al.*, Mol. Cancer Ther. 7: 2517-2527 (2008); Horton *et al.*, Cancer Res. 68: 8049-8057 (2008), Zalevsky *et al.*, Blood 113: 3735-3743 (2009); Bruckheimer *et*

al., Neoplasia 11: 509-517 (2009)]; 국제 특허 제WO 06/020114호; 문헌[Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009)]; 및 국제 특허 공개 제WO 04/074455호 참고). ADCP를 증가시키는 어댑터 내의 아미노산 서열 내에 함유된 면역글로불린 단편 조작 변형의 예는 IgG1-S298A, E333A, K334A; IgG1-S239D, I332E; IgG1-S239D, A330L, I332E; IgG1-P247I, A339D 또는 Q; IgG1-D280H, S298D 또는 V를 갖거나 갖지 않는 K290S; IgG1-F243L, R292P, Y300L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, P396L; IgG1-F243L, R292P, Y300L, V305I, P396L; 및 IgG1-G236A, S239D, I332E에 상응하는 하나 이상의 변형을 갖는 면역글로불린 효과기 도메인 서열을 포함하고; 여기서 잔기의 넘버링은 카뎀 등의 EU 인덱스의 것이다(본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition]).

[0793] 추가 실시형태에서, 어댑터는 어댑터에 보체 의존적 세포독성(CDC)을 부여하는 면역글로불린 효과기 도메인 또는 면역글로불린 효과기 도메인의 유도체의 아미노산 서열을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 보체 의존적 세포독성(CDC)을 증가시키도록 변형된 면역글로불린 효과기 도메인의 서열을 포함한다(예를 들어, 각각의 내용 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Idusogie *et al.*, J. Immunol. 166: 2571-2575 (2001); Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); 및 Natsume *et al.*, Cancer Res. 68: 3863-3872 (2008)] 참고). 예의 방식에 의해서, 어댑터는 CDC를 증가시키는 하기 변형 중 하나 이상을 함유하는 항체 단편 또는 도메인을 함유할 수 있다: IgG1-K326A, E333A; IgG1-K326W, E333S, IgG2-E333S; 여기서 잔기의 넘버링은 카뎀 등의 EU 인덱스의 것이다(본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition]).

[0794] 추가 실시형태에서, 어댑터는 어댑터에 Fc감마RIIb 수용체에 결합하는 능력을 부여하는 면역글로불린 효과기 도메인 또는 면역글로불린 효과기 도메인의 유도체의 아미노산 서열을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 어댑터는 Fc감마RIIb 수용체에 저해성 결합을 증가시키도록 변형된 면역글로불린 효과기 도메인의 서열을 포함한다(예를 들어, 문헌[Chu *et al.*, Mol. Immunol. 45: 3926-3933 (2008)] 참조). 저해성 Fc감마RIIb 수용체에 대한 결합을 증가시키는 어댑터 내의 아미노산 서열에 함유된 면역글로불린 단편 조작 변형의 예는 IgG1- S267E, L328F이다.

[0795] IgG의 반감기는 신생아 수용체 FcRn에 대한 이의 pH-의존적 결합에 의해 매개된다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 어댑터에 신생아 수용체 FcRn에 결합하는 능력을 부여하는 면역글로불린 효과기 도메인 또는 면역글로불린 효과기 도메인의 유도체의 아미노산 서열을 포함하는 기능성 도메인을 함유한다. 특정 실시형태에서 어댑터는 FcRn에 대한 결합을 향상시키도록 변형된 면역글로불린 FcRn 결합 도메인의 서열을 포함하는 기능성 도메인을 함유한다(예를 들어, 각각의 내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Petkova *et al.*, Int. Immunol. 18: 1759-1769 (2006); Dall'Acqua *et al.*, J. Immunol. 169: 5171-5180 (2002); Oganessian *et al.*, Mol. Immunol. 46: 1750-1755 (2009); Dall'Acqua *et al.*, J. Biol. Chem. 281: 23514-23524 (2006), Hinton *et al.*, J. Immunol. 176: 346-356 (2006); Datta-Mannan *et al.*, Drug Metab. Dispos. 35: 86-94 (2007); Datta-Mannan *et al.*, J. Biol. Chem. 282: 1709-1717 (2007)]; 국제 특허 제WO 06/130834호; 문헌[Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20: 685-691 (2009); 및 Yeung *et al.*, J. Immunol. 182: 7663-7671 (2009)] 참조).

[0796] 몇몇 실시형태에서, 어댑터는 pH 7.4가 아닌 pH 6.0에서 FcRn에 대한 선택적인 친화성을 갖도록 변형된 면역글로불린 효과기 도메인의 서열을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 예의 방식에 의해서, 어댑터 기능성 도메인은 반감기를 증가시키는 하기 변형 중 하나 이상을 함유하는 항체 단편 또는 도메인을 함유할 수 있다: IgG1-M252Y, S254T, T256E; IgG1-T250Q, M428L; IgG1-H433K, N434Y; IgG1-N434A; 및 IgG1-T307A, E380A, N434A; 여기서 잔기의 넘버링은 카뎀 등의 EU 인덱스의 것이다(본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Kabat *et al.*, Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition]).

[0797] 또 다른 실시형태에 따라서, 어댑터는 하기로부터 선택된 Fc 영역(예를 들어, Fc 감마) 위치에 상응하는 이의 서열 내에 적어도 하나의 치환을 함유하도록 변형된 면역글로불린 효과기 도메인에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다: 238, 239, 246, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438, 및 439, 여기서 Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카뎀 등(본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Sequences of proteins of Immunological Interest, 1991 Fifth edition])의 EU 넘버링 시스템에 따른다. 구체적인 실시형태에서, 어댑터는 면역글로불린 효과기 도메인 유도체의 서열을 포함하는 기능성 도메인을 함유하고, 여기서 434번 위치에 상응하는 적어도 하나의 잔기는 A, W, Y, F 및 H로부터 선택된 잔기이다. 또 다른 실시형태에 따라서, 어댑터는 하기 각각의 치환

S298A/E333A/K334A를 갖는 면역글로불린 효과기 단편 유도체의 서열을 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 K322A에 상응하는 치환을 갖는 면역글로불린 효과기 도메인 유도체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 어댑터는 하기 치환 K246H, H268D, E283L, S324G, S239D 및 I332E 중 하나 또는 이들의 임의의 조합을 갖는 면역글로불린 효과기 도메인 유도체의 서열을 포함한다. 추가의 또 다른 실시형태에 따라서, 어댑터는 D265A/N297A에 상응하는 치환을 갖는 면역글로불린 효과기 도메인 유도체의 서열을 포함한다.

[0798] 특정 실시형태에서, 어댑터는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 효과기 기능을 증가시키도록 당조작(glycoengineering)되거나 돌연변이된 면역글로불린 효과기 도메인의 서열을 포함하는 기능성 도메인을 포함한다. 예를 들어, 어댑터에 함유된 불변 영역 도메인 서열의 (점 돌연변이 또는 다른 수단을 통한) 불활성화는 순환 어댑터의 Fc 수용체 결합을 감소시킴으로써, 중앙 국지화를 증가시킬 수 있다. 다른 경우에, 그것은 본 발명의 특정 실시형태와 일치하는 불변 영역 변형이 보체 결합을 완화하고, 따라서 접합된 세포독소의 혈청 반감기 및 비특이적 회합을 감소시키는 것일 수 있다. 불변 영역의 또 다른 변형을 사용하여 증가된 항원 특이성 또는 항체 가요성으로 인해 국소화 향상을 허용하는 다이설파이드 링키지 또는 올리고당 모이어티를 변형시킬 수 있다. 결과적인 생리학적 프로파일, 생체이용률 및 변형의 다른 생화학적 효과, 예컨대, 중앙 국지화, 생체분포 및 혈청 반감기를 널리 공지된 면역학적 기술을 사용하여 과도한 실험 없이 용이하게 측정 및 정량할 수 있다.

[0799] *화학적 접합체로서의 어댑터*

[0800] 관심대상 표적에 대한 특이적 결합을 촉진하는 어댑터가 다양한 화합물, 예컨대, 형광 염료, 방사성 동위원소, 크로마토그래피 조성물(예를 들어, 비드, 수지, 겔 등) 및 화학치료제와 화학적으로 접합될 수 있다. 어댑터 접합체는 정제, 진단, 분석, 제조 및 치료 용도를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 용도를 갖는다.

[0801] 어댑터 서열 내에 시스테인이 내재적으로 결여되는 것은 부위-특이적 접합을 위해 고유한 시스테인을 도입할 기회를 제공한다.

[0802] 일부 실시형태에서, 어댑터는 적어도 하나의 반응성 잔기를 함유한다. 반응성 잔기는, 예를 들어, 접합체, 예컨대, 화학치료 약물의 부착을 위한 부위로서 유용하다. 반응성 잔기는, 예를 들어, 시스테인, 라이신, 또는 또 다른 반응성 잔기일 수 있다. 따라서, N- 또는 C-말단 중 하나에서 또는 어댑터 서열 내에서 시스테인이 어댑터에 부가될 수 있다. 시스테인이 어댑터의 서열 내의 또 다른 아미노산을 치환할 수 있다. 추가적으로, 라이신이 어느 한쪽 단부 또는 어댑터 서열 내에서 어댑터에 부가될 수 있고/있거나 라이신이 어댑터의 서열 내의 또 다른 아미노산을 치환할 수 있다. 일 실시형태에서, 반응성 잔기(예를 들어, 시스테인, 라이신 등)가 ADBD의 루프 서열(예를 들어, 서열번호 22 내지 25 또는 26의 Z1 및 Z2) 내에 위치할 수 있다. 일 실시형태에서, 반응성 잔기가 어댑터의 성분 사이에 위치하고, 예를 들어, ADBD와 어댑터 융합 단백질의 다른 성분 사이에 위치하는 링커 내에 위치한다. 반응성 잔기(예를 들어, 시스테인, 라이신 등)는 어댑터의 서열 내에 또한 위치할 수 있다. 일 실시형태에서, 어댑터는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개의 반응성 잔기를 포함한다. 일 실시형태에서, 어댑터는 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개의 시스테인 잔기를 포함한다.

[0803] **Vd. 어댑터의 생산**

[0804] 제공된 방법을 실행하는데 유용한 어댑터의 생산을 당업계에 공지된 화학적 합성, 반-합성 방법, 및 재조합 DNA 방법을 위한 다양한 표준 기술을 사용하여 수행할 수 있다. 어댑터를 개별적으로 또는 다중-도메인 융합 단백질의 일부로서 가용성 작용제 및 세포 회합된 단백질로서 생산하는 방법이 또한 제공된다.

[0805] 몇몇 실시형태에서, 어댑터에 대한 전체적인 생산 방법은 참조 단백질 스캐폴드를 수득하는 단계 및 변형을 위한 스캐폴드 내의 복수의 잔기를 식별하는 단계를 포함한다. 실시형태에 따라, 참조 스캐폴드는 하나 이상의 알파-나선 영역이 있는 단백질 구조 또는 다른 3차 구조를 포함할 수 있다. 일단 식별되면, 예를 들어 아미노산 치환에 의해, 복수의 잔기가 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서는 치환은 보존적인 한편, 다른 실시형태에서는 비-보존적 치환이 이루어진다. 일부 실시형태에서, 자연 아미노산(예를 들어, 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 또는 발린 중 하나)이 변형에 대한 표적화된 위치에서 참조 스캐폴드 내에서 치환된다. 특정 실시형태에서, 변형은 시스테인 또는 프롤린 중 하나로 치환되는 것을 포함하지 않는다. 원하는 모든 식별된 위치에서 변형이 이루어진 후, (예를 들어, 각각의 변형된 폴리펩타이드의 수를 증가시키기 위해) 예를 들어 플라스미드, 박테리아, 파지 또는 다른 벡터에서, 생성된 변형된 폴리펩타이드(예를 들어, 후보 어댑터)가 재조합 방식으로 발현될 수 있다. 그 후, 변형된 폴리펩타이드를 정제시키고, 스크리닝하여 특정 관심대상 표적에 특이적으로 결합하는 변형된 폴리펩타이드를 식별한다. 몇몇 실시형태에서, 참

조 스캐폴드와 비교하여 특정 변형된 폴리펩타이드는 관심대상 표적에 대한 향상된 결합 특이성을 나타낼 것이고, 이는 일부 실시형태에서 소정의 관심대상 표적에 대한 결합을 거의 나타내지 않거나 또는 나타내지 않을 수 있다. 추가 실시형태에서, 관심대상 표적에 따라, 참조 스캐폴드는 관심대상 표적과의 약간의 상호작용(예를 들어, 비특이적 상호작용)을 나타낼 수 있는 한편, 특정 변형된 폴리펩타이드는 관심대상 표적에 대해 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 또는 적어도 약 100배(또는 그 초과)의 증가된 결합 특이성을 나타낼 것이다. 선택적으로, 참조 서열 및/또는 변형된 폴리펩타이드(예를 들어, 어댑터)는 탈면역화될 수 있다. 예를 들어, 어댑터에 대한 잠재적인 면역 반응을 감소시키거나 제거하기 위해, 잠재적으로 면역원성인 잔기 또는 모티프를 식별하여 변형시킬 수 있다. 어댑터의 생산, 선택 및 단리의 다양한 실시형태에 관한 추가적인 상세사항이 하기에서 더욱 상세하게 제공된다.

[0806] Ve. 어댑터의 재조합 발현

[0807] 일부 실시형태에서, 어댑터는 "재조합 방식으로 제조된다"(즉, 재조합 DNA 기술을 사용하여 생산된다). 어댑터 융합 단백질을 합성하는데 이용 가능한 예시적인 재조합 방법은 중합효소 연쇄 반응(PCR) 기반 합성, 콘카테머화, 심리스(seamless) 클로닝 및 재귀적 방향성 결찰(recursive directional ligation: RDL)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다(예를 들어, 각각의 내용 전문이 참조에 의해 포함된 문헌[Meyer *et al.*, *Biomacromolecules* 3: 357-367 (2002), Kurihara *et al.*, *Biotechnol. Lett.* 27: 665-670 (2005), Haider *et al.*, *Mol. Pharm.* 2: 139-150 (2005); 및 McMillan *et al.*, 32: 3643-3646 (1999)] 참조).

[0808] 어댑터를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산이 또한 제공된다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 하나 이상의 발현 제어 요소를 선택적으로 추가로 포함한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드가 하나 이상의 프로모터 또는 전사 인핸서, 리보솜 결합 부위, 전사 종결 신호 및 폴리아데닐화 신호를 발현 제어 요소로서 포함할 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 임의의 적합한 벡터 내에 삽입될 수 있고, 이는 발현을 위해 임의의 적절한 숙주 세포 내에 함유될 수 있다.

[0809] 전형적으로, 어댑터를 암호화하는 핵산의 발현은 어댑터를 암호화하는 핵산을 발현 벡터 내의 프로모터에 작동 가능하게 연결함으로써 달성된다. 전형적인 발현 벡터는 원하는 핵산 서열의 발현을 조절하는데 유용한 전사 및 번역 종결인자, 개시 서열 및 프로모터를 함유한다. 당업계에 공지된 방법을 사용하여, 어댑터를 암호화하는 핵산 서열을 적합한 전사/번역 제어 신호와 함께 함유하는 발현 벡터를 일상적으로 작제할 수 있다. 이러한 방법은 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술 및 생체내 재조합/유전자 재조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 박테리아 세포, 효모 세포, 곤충 세포, 식물 세포 또는 포유동물 세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 당업계에 공지된 임의의 적절한 발현 숙주에서 폴리뉴클레오타이드의 발현을 수행할 수 있다. 일 실시형태에서, 어댑터를 암호화하는 핵산 서열이 적합한 프로모터 서열에 작동 가능하게 연결되어 이러한 핵산 서열이 숙주에서 어댑터로 전사 및/또는 번역된다. 이. 콜라이에서의 발현에 유용한 프로모터는 T7 프로모터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0810] 일 실시형태에서, 어댑터 암호화 핵산을 포함하는 벡터가 어댑터의 발현을 위해 숙주 세포(예를 들어, 파지미드) 내로 도입된다. 치료제를 암호화하는 삽입물이 전사될 수 있는 한, 벡터는 에피솜으로 남을 수 있거나 또는 염색체에 통합될 수 있다. 표준 재조합 DNA 기술에 의해 벡터를 작제할 수 있다. 벡터는 원핵생물 또는 진핵생물 세포에서의 복제 및 발현에 사용되는, 플라스미드, 파지, 코스미드, 파지미드, 바이러스, 또는 관련 분야에 공지된 임의의 다른 유형일 수 있다. 당업자는 광범위한 전사 신호, 예컨대, 프로모터 및 RNA 중합효소가 프로모터 상에 결합하는 것을 조절하는 다른 서열을 포함하여, 당업계에 공지된 광범위한 성분(예컨대, 발현 제어 요소)이 이러한 벡터 내에 포함될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 벡터가 발현될 세포에서 효과적인 것으로 공지되어 있거나 입증된 임의의 프로모터를 어댑터 발현을 개시시키는데 사용할 수 있다. 적합한 프로모터는 유도성일 수 있거나(예를 들어, 조절됨), 또는 구성적일 수 있다. 적합한 프로모터의 비제한적인 예는 SV40 초기 프로모터 영역, 라우스 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복물 내에 함유된 프로모터, HSV-1(단순 헤르페스 바이러스-1) 티미딘 카이나제 프로모터, 메탈로티오네인 유전자의 조절 서열 등, 뿐만 아니라 조직 특이성을 나타내고 트랜스제닉 동물에서 이용된 하기의 동물 전사 제어 영역을 포함한다: 췌장 세포에서 활성인 엘라스타제 I 유전자 제어 영역; 췌장 베타 세포에서 활성인 인슐린 유전자 제어 영역, 고환, 유방, 림프 및 비만 세포에서 활성인 마우스 유방 종양 바이러스 제어 영역, 간에서 활성인 알부민 유전자 제어 영역, 간에서 활성인 알파-태아단백질 유전자 제어 영역, 간에서 활성인 알파 1-안티트립신 유전자 제어 영역, 적혈구 세포에서 활성인 베타-글로빈 유전자 제어 영역, 뇌 내의 희소돌기아교세포에서 활성인 미엘린 염기성 단백질 유전자 제어 영역, 골격근에서 활성인 마이오신 경쇄-2 유전자 제어 영역, 및 시상하부에서 활성인 성선자극호르몬 방출 호르몬 유전자 제어 영역. 특정 실시형태에서, 프로모터는 림프 세포에서 활성인 면역글로불린 유전자 제어 영역이

다.

- [0811] 일 실시형태에서, 어댑터를 암호화하는 하나 또는 여러 개의 핵산이 구성적 프로모터 또는 대안적으로 조절 발현 시스템의 제어 하에 발현된다. 적합한 조절 발현 시스템은 테트라사이클린-조절 발현 시스템, 엑디손 유도성 발현 시스템, lac-스위치 발현 시스템, 글루코코티코이드-유도성 발현 시스템, 온도-유도성 프로모터 시스템, 및 메탈로티오네인 금속-유도성 발현 시스템을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 어댑터를 암호화하는 여러 개의 상이한 핵산이 숙주 세포 시스템 내에 함유되는 경우, 핵산 중 일부는 구성적 프로모터의 제어 하에 발현될 수 있는 한편, 다른 것은 조절 프로모터의 제어 하에 발현될 수 있다. 웨스턴 블롯 분석 및 노던 블롯 분석을 포함하는, 당업계에 공지된 방법에 의해 발현 수준을 결정할 수 있다.
- [0812] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템을 어댑터를 암호화하는 핵산을 발현하는데 이용할 수 있다. 어댑터 또는 이의 부분 또는 단편을 암호화하는 핵산을 함유하는 벡터는 플라즈미드 벡터, 단일 및 이중-가닥 파지 벡터, 뿐만 아니라 단일 및 이중-가닥 RNA 또는 DNA 바이러스 벡터를 포함한다. 공지된 감염 및 형질도입 기술을 사용하여 파지 및 바이러스 벡터는 패키징 또는 캡슐화된 바이러스의 형태로 숙주 세포 내로 도입될 수도 있다. 또한, 바이러스 벡터는 복제 수용성일 수 있거나 또는 대안적으로 복제 결함성일 수 있다. 대안적으로, 무세포 번역 시스템을 또한 사용하여, DNA 발현 작제물로부터 유래된 RNA를 사용하여 단백질을 생산할 수 있다(예를 들어, 각각 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 제W086/05807호 및 W089/01036; 및 미국 특허 제5,122,464호 참조).
- [0813] 일반적으로, 임의 유형의 세포 또는 배양된 세포주를 본 명세서에서 제공되는 어댑터를 발현하는데 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조작된 숙주 세포를 생성시키는데 사용되는 배경 세포주는 파지, 박테리아 세포, 효모 세포 또는 포유동물 세포이다. 다양한 숙주-발현 벡터 시스템을 어댑터 융합 단백질의 암호화 서열을 발현하는데 사용할 수 있다. 포유동물 세포를 관심대상 표적의 암호 서열 및 어댑터의 암호 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포 시스템으로서 사용할 수 있다.
- [0814] 세포는 형질전환 또는 트랜스제닉 본성의 유기체(인간 포함), 배양물, 또는 세포주로부터의 1차 단리물일 수 있다. 일부 실시형태에서 숙주 세포는 인간 세포이다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 인간 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 인간 환자로부터 유래된다.
- [0815] 유용한 숙주 세포는 미생물, 예컨대, 어댑터 암호 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아(예를 들어, 이. 콜라이, 비. 서브틸리스(*B. subtilis*)); 어댑터 암호 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스(*Saccharomyces*), 피키아(*Pichia*)); 어댑터 암호 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바쿨로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 어댑터 암호 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 칼리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나 또는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 포유동물 세포 시스템이 어댑터를 생산하는데 사용된다. 포유동물 세포 시스템은 포유동물 세포의 계놈으로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)를 함유하는 재조합 발현 작제물을 전형적으로 이용한다.
- [0816] 어댑터의 생산에서 숙주 세포로서 유용한 원핵생물은 그램 음성 또는 그램 양성 생물, 예컨대 이. 콜라이 및 비. 서브틸리스를 포함한다. 원핵생물 숙주 세포에서 사용하기 위한 발현 벡터는 하나 이상의 표현형 선택 마커 유전자(예를 들어, 항생제 저항성을 부여하거나 자가영양성 요건을 공급하는 단백질을 암호화하는 유전자)를 일반적으로 함유한다. 유용한 원핵생물 숙주 발현 벡터의 예는 pKK223-3(파마시아사(Pharmacia), 스웨덴 업살라 소재), pGEM1(프로메가사(Promega), 미국 위스콘신주 소재), pET(노바젠사(Novagen), 미국 위스콘신주 소재) 및 pRSET(인비트로젠사(Invitrogen), 미국 캘리포니아주 소재), 벡터 시리즈를 포함한다(예를 들어, 문헌[Studier, J. Mol. Biol. 219: 37 (1991) 및 Schoepfer, Gene 124: 83 (1993)] 참조). 원핵생물 숙주 세포 발현 벡터에서 빈번하게 사용되는 예시적인 프로모터 서열은 T7(Rosenberg et al., Gene 56:125-135 (1987)), 베타-락타마제(페니실리나제), 락토스 프로모터 시스템(문헌[Chang et al., Nature 275:615 (1978); 및 Goeddel et al., Nature 281:544 (1979)]), 트립토판(trp) 프로모터 시스템(Goeddel et al., Nucl. Acids Res. 8:4057, (1980)), 및 tac 프로모터(Sambrook et al., 1990, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.)를 포함한다.
- [0817] 일 실시형태에서, 어댑터의 암호 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터가 형질전환된 효모 세포, 예컨대 미국

출원 제60/344,169호 및 국제 특허 공개 제W003/056914호(비-인간 진핵생물 숙주 세포에서 인간-유사 당단백질을 생산하는 방법)(이들 각각의 내용은 전문이 참조에 의해 포함됨)에 교시된 발현 시스템을 포함하여 진핵생물 숙주 세포 시스템이 사용된다. 본 발명의 조성물, 예컨대 DBD를 생산하는데 사용될 수 있는 예시적인 효모는 사카로마이세스, 피키아, 악티노마이세테스(*Actinomycetes*) 및 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*) 속으로부터의 효모를 포함한다. 효모 벡터는 2 μ 효모 플라스미드로부터의 복제 기원 서열, 자가 복제 서열(ARS), 프로모터 영역, 폴리아데닐화용 서열, 전사 종결용 서열 및 선택 마커 유전자를 전형적으로 함유한다. 효모 발현 작제물 내의 프로모터 서열의 예는 메탈로티오네인, 3-포스포글리세레이트 키나제(Hitzeman, J. Biol. Chem. 255:2073 (1980)) 및 다른 당분해 효소, 예컨대, 엔올라제, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데히드로게나제, 헥소키나제, 피루베이트 데카복실라제, 포스포프рук토키나제, 글루코스-6-포스페이트 아이소머라제, 3-포스포 글리세레이트 뮤타제, 피루베이트 카이나제, 트라이오세포스페이트 아이소머라제, 포스포글루코스 아이소머라제 및 글루코카이나제로부터의 프로모터를 포함한다. 효모 발현, 뿐만 아니라 효모 형질전환 프로토콜에서 사용하기 위한 추가적인 적절한 벡터 및 프로모터가 관련 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Fleer, Gene 107:285-195 (1991) 및 Hinnen, PNAS 75:1929 (1978)] 참조).

[0818] 곤충 및 식물 숙주 세포 배양 시스템이 본 발명의 조성물을 생산하는데 또한 유용하다. 이러한 숙주 세포 시스템은, 예를 들어, DBD의 암호 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 미국 특허 제6,815,184호; 미국 공개 제60/365,769호, 및 제60/368,047호; 및 국제 특허 공개 제W02004/057002호, 제W02004/024927호 및 제W02003/078614호(이들 각각의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)에 교시된 발현 시스템을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, DBD의 암호 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나 또는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템을 포함한다.

[0819] 추가 실시형태에서, 이중-미세 염색체 내에서 안정적으로 증폭되거나(CHO/dhfr) 또는 불안정적으로 증폭되는 어댑터를 암호화하는 DNA의 다중 카피를 함유하도록 조작된 세포주(예를 들어, 뮤린 세포주)를 비롯한 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 아데노-연관 바이러스, 헤르페스 바이러스, 렌티바이러스)로 감염된 동물 세포를 포함하는 숙주 세포 시스템을 사용할 수 있다. 일 실시형태에서, 어댑터를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하는 벡터는 다시스트론성이다. 이러한 조성물을 생산하는데 유용한 예시적인 포유동물 세포는 293 세포(예를 들어, 293T 및 293F), CHO 세포, BHK 세포, NSO 세포, SP2/0 세포, YO 골수종 세포, P3X63 마우스 골수종 세포, PER 세포, PER.C6(크루셀사(Cruce11), 네덜란드 소재) 세포 VERY, Hela 세포, COS 세포, MDCK 세포, 3T3 세포, W138 세포, BT483 세포, Hs578T 세포, HTB2 세포, BT20 세포, T47D 세포, CRL7030 세포, HsS78Bst 세포, 하이브리도마 세포, 및 다른 포유동물 세포를 포함한다. 본 발명을 실행하는데 유용한 추가적인 예시적인 포유동물 숙주 세포는 T 세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 발현 시스템 및 선택 방법의 일부 예가 하기 문헌 및 이에 인용된 문헌에 기재되어 있다: 문헌[Borth *et al.*, Biotechnol. Bioen. 71(4): 266-73 (2000), in Werner *et al.*, Arzneimittelforschung/Drug Res. 48(8): 870-80 (1998), Andersen *et al.*, Curr. Op. Biotechnol. 13: 117-123 (2002), Chadd *et al.*, Curr. Op. Biotechnol. 12: 188-194 (2001), 및 Giddings, Curr. Op. Biotechnol. 12: 450-454 (2001)]. 발현 시스템 및 선택 방법의 추가적인 예가 문헌[Logan *et al.*, PNAS 81: 355-359 (1984), Birtner *et al.* Methods Enzymol. 153: 51-544 (1987)]에 기재되어 있다. 포유동물 숙주 세포 발현 벡터에 대한 전사 및 번역 제어 서열은 빈번하게 바이러스 게놈으로부터 유래된다. 포유동물 발현 벡터 내의 통상적으로 사용되는 프로모터 서열 및 인핸서 서열은 폴리오마바이러스, 아데노바이러스 2, 유인원 바이러스 40(SV40) 및 인간 사이토메갈로바이러스(CMV)로부터 유래된 서열을 포함한다. 포유동물 숙주 세포에서 사용하기 위한 예시적인 시판되는 발현 벡터는 pCEP4(인비트로젠사) 및 pcDNA3(인비트로젠사)을 포함한다.

[0820] 핵산을 숙주 세포(예를 들어, 포유동물 숙주 세포) 내로 도입하기 위한 물리적 방법은 인산칼슘 침전, 리포펙션, 입자 충격, 미세주입, 전기천공 등을 포함한다. 벡터 및/또는 외인성 핵산을 포함하는 세포를 생산하는 방법이 관련 분야에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌 [Sambrook *et al.* (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, New York)] 참조).

[0821] 관심대상 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터를 사용하는 것을 포함한다. 바이러스 벡터, 특히 레트로바이러스 벡터는 유전자를 포유동물(예를 들어, 인간) 세포 내로 삽입하기 위한 가장 광범위하게 사용되는 방법이 되었다. 렌티바이러스, 폭스바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 I, 아데노바이러스 및 아데노-연관 바이러스 등으로부터부터 다른 바이러스 벡터가 유래될 수 있다(예를 들어,

각각의 내용 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 제5,350,674호 및 제5,585,362호 참조).

- [0822] 관심대상 DNA 및 RNA 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포 내로 도입하는 방법은 세포막의 투과성을 증가시키기 위해 세포에 전기장이 인가되어 화학물질, 약물 또는 폴리뉴클레오타이드가 세포 내로 도입되게 하는 세포의 전기천공을 포함한다. 어댑터 암호화 DNA 또는 RNA 작제물을 전기천공을 사용하여 포유동물 또는 진핵생물 세포 내로 도입할 수 있다.
- [0823] 바람직한 실시형태에서, 세포의 전기천공은 CAR이 T 세포, NK 세포, NKT 세포의 표면 상에 발현되게 한다. 이러한 발현은 일시적일 수 있거나 또는 세포 수명에 걸쳐 안정적인 수 있다. MaxCyte GT(등록상표) 및 STX(등록상표) 형질감염 시스템(맥스사이트사(MaxCyte), 미국 매릴랜드주 게이더스버그 소재)을 비롯한 당업계에 공지된 방법으로 전기천공을 달성할 수 있다.
- [0824] 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 화학적 수단은 콜로이드 분산 시스템, 예컨대, 거대분자 복합체, 나노캡슐, 미세구체, 비드 및 지질-기반 시스템, 예컨대, 수중유 에멀션, 미셀, 혼합 미셀 및 리포솜을 포함한다. 시험관내에서 그리고 생체내에서 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드 시스템은 리포솜(예를 들어, 인공 막 소포)이다. 비-바이러스성 전달 시스템을 이용하는 경우, 예시적인 전달 비히클은 리포솜이다. 지질 제형의 사용은 숙주 세포 내로의 핵산 도입(시험관내, 생체외 또는 생체내)을 위해서 고려된다. 또 다른 양상에서, 핵산이 지질과 회합될 수 있다. 지질과 회합된 핵산은 리포솜의 수성 내부에 캡슐화되거나, 리포솜의 지질 이중층 내에 산재되거나, 리포솜 및 올리고뉴클레오타이드 둘 다와 회합된 연결 분자를 통해 리포솜에 부착되거나, 리포솜 내에 포획되거나, 리포솜과 복합체를 이루거나, 지질을 함유하는 용액 중에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 지질과 조합되거나, 지질 내에 현탁액으로서 함유되거나, 미셀 내에 함유되거나 또는 미셀과 복합체를 이루거나 또는 다른 방식으로 지질과 회합될 수 있다. 지질, 지질/DNA 또는 지질/발현 벡터와 회합된 조성물은 용액 중의 임의의 특정 구조에 제한되지 않는다. 예를 들어, 이는 이중층 구조 내에, 미셀로서, 또는 "붕괴된" 구조로 존재할 수 있다. 이는 또한 단순히 용액 내에 산재되어, 가능하게는 크기 또는 형상이 균일하지 않은 응집물을 형성할 수 있다. 지질은 자연 발생 또는 합성 지질일 수 있는 지방 물질이다. 예를 들어, 지질은 세포질 내에서 자연적으로 발생하는 지방 액적뿐만 아니라 장쇄 지방족 탄화수소 및 이의 유도체, 예컨대, 지방산, 알코올, 아민, 아미노 알코올 및 알데하이드를 함유하는 화합물 부류를 포함한다.
- [0825] 사용하기에 적합한 지질을 시판 공급원으로부터 취득할 수 있다. 예를 들어, 다이미리스토일 포스파티딜콜린("DMPC")을 시그마사(Sigma)(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 취득할 수 있고; 다이세틸 포스페이트("DCP")를 K & K 래버러토리즈사(K & K Laboratories)(미국 뉴욕주 플레인뷰 소재)로부터 취득할 수 있고; 콜레스테롤("Choi")을 칼바이오켄-베링사(Calbiochem-Behring)로부터 취득할 수 있고; 다이미리스토일 포스파티딜글리세롤("DMPG") 및 다른 지질을 아반티 폴라 리피즈사(Avanti Polar Lipids, Inc.)(미국 알리바마주 버밍햄 소재)로부터 취득할 수 있다. 클로로폼 또는 클로로폼/메탄올 중의 지질의 스톱 용액을 약 -20℃에서 저장할 수 있다. 클로로폼은 메탄올보다 더욱 쉽게 증발하기 때문에, 클로로폼을 단독 용매로서 사용할 수 있다. "리포솜"은 둘러싸인 지질 이중층 또는 응집물의 생성에 의해 형성된 다양한 단층 및 다층 지질 소포를 포괄하는 일반명이다. 리포솜은 인지질 이중층 막 및 내부의 수성 매질이 있는 소포 구조를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 다층 리포솜은 수성 매질에 의해 분리된 다층 지질 층이 있다. 이들은 인지질이 과량의 수성 용액 중에 현탁될 때 자발적으로 형성된다. 지질 성분이 폐쇄된 구조의 형성 전에 자가-재배열을 겪고, 물 및 용해된 용질을 지질 이중층 사이에 포획한다(Ghosh *et al.*, *Glycobiology* 5: 505-510 (1991)). 그러나, 정상적인 소포 구조 이외의 용액 중의 상이한 구조를 갖는 조성물이 또한 고려된다. 예를 들어, 지질이 미셀 구조를 취할 수 있거나 또는 단지 지질 분자의 비-균일 응집물로서 존재할 수 있다. 리포펙타민-핵산 복합체가 또한 고려된다.
- [0826] 외인성 핵산을 숙주 세포 내로 도입하는데 사용된 방법과 관계 없이, 숙주 세포 내의 재조합 핵산 서열의 존재를 관련 분야에 공지된 다양한 검정을 통해 일상적으로 확인할 수 있다. 예를 들어, 이러한 검정은 당업계에 공지된 "분자 생물학적" 검정, 예컨대, 서던 및 노던 블로팅, RT-PCR 및 PCR; "생화학적" 검정, 예컨대, 특정 펩타이드의 존재 또는 부재를 예를 들어 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯)에 의해 또는 본 발명의 범주 내에 속하는 작용제를 식인하기 위한 본 명세서에 기재된 검정에 의해 검출하는 것을 포함한다.
- [0827] 잠재적으로 형질감염된 세포를 확인하고 조절 서열의 기능성을 평가하기 위해 리포터 유전자가 사용된다. 일반적으로, 리포터 유전자는 수용자 유기체, 조직 또는 세포 내에 존재하지 않거나 이들에 의해 발현되지 않고, 일부 쉽게 검출 가능한 특성, 예를 들어, 효소 활성에 의해 발현이 명시되는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자이다. DNA가 수용자 세포 내로 도입된 후 적절한 시간에 리포터 유전자의 발현을 검정한다. 적절한 리포터 유전자의 비제한적인 목록은 루시페라제, 베타-갈락토시다제, 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제, 분비형 알칼리성 포

스파타제를 암호화하는 유전자 또는 녹색 형광 단백질 유전자를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌 [Ui-Tei et al., FEBS Lett. 479:79-82 (2000)]). 적절한 발현 시스템이 관련 분야에 공지되어 있고, 공지된 기술을 사용하여 제조되거나 상업적으로 수득될 수 있다. 일반적으로, 최고 수준의 리포터 유전자 발현을 나타내는 최소의 5' 측접 영역이 있는 작제물이 프로모터로서 식별된다. 이러한 프로모터 영역이 일상적으로 리포터 유전자에 연결될 수 있고, 프로모터-유도된 전사를 조절하는 능력에 대해 작용제를 평가하는데 사용될 수 있다.

[0828] 각각 tk⁻, hgp⁻rt⁻ 또는 aprt⁻ 세포에서 사용될 수 있는 단순 헤르페스 바이러스 티미딘 카이나제, 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(Lowy et al., Cell 22:817 (1980)) 유전자를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다수의 선택 시스템을 포유동물 숙주-백터 발현 시스템에서 사용할 수 있다. 추가로, 항대사물질 저항성을 예를 들어, dhfr, gpt, neo, hyg^r, trpB, hisD, ODC(오르니틴 데카복실라제) 및 글루타민 신타제 시스템에 대한 선택 기초로서 사용할 수 있다.

[0829] Vf. 어댑터 정제

[0830] 어댑터가 재조합 발현에 의해 생산되었으면, 재조합 단백질의 정제를 위해서 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화성 및 사이징 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 차별적 용해도에 의해, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 이를 정제할 수 있다. 추가 실시 형태에서, 선택적으로 어댑터는 정제를 용이하게 하기 위해 본 명세서에 기재되거나 달리는 당업계에 공지된 이중 폴리펩타이드 서열에 융합된다. 보다 특별하게는, 어댑터에 대한 리간드(예를 들어, 항체 및 다른 친화성 매트릭스)가 친화성 정제를 위한 친화성 칼럼에서 사용될 수 있는 것 및 선택적으로, 이들 리간드에 결합된 어댑터 또는 어댑터 융합 조성물의 다른 성분이 당업계에 공지된 기술을 사용하여 어댑터의 최종 제조 전에 조성물로부터 제거되는 것이 고려된다.

[0831] Vg. 어댑터의 화학적 합성

[0832] 재조합 방법에 더하여, 또한 당업계에 공지된 다양한 액체 및 고체상 화학 방법을 사용하여 목적하는 폴리펩타이드의 유기 화학적 합성을 사용하여 어댑터 생산을 수행될 수 있다. 다양한 자동 합성기가 상업적으로 입수 가능하고, 공지된 프로토콜에 따라 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Tam et al., J. Am. Chem. Soc. 105: 6442 (1983); Merrifield, Science 232: 341-347 (1986); Barany and Merrifield, The Peptides, Gross and Meienhofer, eds, Academic Press, New York, 1- 284; Barany et al., Int. J. Pep. Protein Res. 30: 705-739 (1987); Kelley et al. in Genetic Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K., ed. Plenum Press, NY. 1990, vol. 12, pp. 1-19; Stewart et al., 고휘-Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman Co., San Francisco, 1989] 참조). 이러한 방법의 한 장점은 어댑터의 서열 내로 비-자연 아미노산 잔기를 혼입하는 것을 허용한다는 것이다.

[0833] 본 발명의 방법에서 사용되는 어댑터는 합성 또는 번역 동안 또는 그 후에, 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, 벤질화, 인산화, 아마이드화, PEG화, 폼일화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해성 절단, 항체 분자에 대한 링키지, 하이드록실화, 아이오딘화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 페길화, 단백질분해성 가공, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀렌오일화, 황산화, 유비퀴틴화 등에 의해 변형될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties, 2d Ed. (W.H. Freeman and Co., N.Y., 1992); Postranslational Covalent Modification of Proteins, Johnson, ed. (Academic Press, New York, 1983), pp. 1-12; Seifter, Meth. Enzymol. 182: 626-646 (1990); Rattan, Ann. NY Acad. Sci. 663: 48-62 (1992)] 참조). 구체적인 실시형태에서, 펩타이드가 N-말단에서 아세틸화되고/거나 C-말단에서 아마이드화된다.

[0834] 아세틸화, 폼일화 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다수의 화학적 변형 중 임의의 것을 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 추가로, 유도체가 하나 이상의 비-고전적 아미노산을 함유할 수 있다.

[0835] VI. 키메라 항원 수용체

[0836] 본 명세서에 제공된 바와 같이, 키메라 항원 수용체(CAR)는 ADBD를 포함하는 세포의 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 다중-도메인 단백질이다. 이러한 CAR은 세포의 표면(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 상에서 발현될 수 있고, 예를 들어, 표적 세포를 사멸시키기 위해서 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)와 조합하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, ADBD는 본 명세서에 개시된 바와 같은 표적-결합 폴리펩타이드로 적어도 부분적으로 구성된다. 몇몇 실시형태에서, 세포내 신호전달 도메인은 인간 CD3 제타 도메인, 41BB 도메인, CD28 도메인 및 이들의 임의의 조합물의 군으로부터 선택된다. 실시형태에 따라서, 공자극성 신호전달 영역은 하기 군으로부터 선택되는 공자극성 분자의 세포내 도메

인을 포함한다: CD27, CD28, 41BB, OX40, CD30, CD40, PD1, 림프구 기능-연관 항원-1(lymphocyte function-associated antigen-1: LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 및 이들의 임의의 조합물. 몇몇 실시형태에서, CAR은 추가적인 표적-결합 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 또한 표적화 영역의 부분(또는 전부)으로서 표적-결합 폴리펩타이드를 포함하는 CAR을 암호화하는 단리된 핵산 서열이 제공된다.

[0837] 일부 실시형태에서, CAR의 ADBD는 CAR에 결합된 막에 결합 특이성을 부여하도록 설계된 적어도 하나의 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(예를 들어, D 도메인 어피타디)을 포함한다. 대안적인 스캐폴드 결합 도메인을 포함하는 수용체는 임의의 세포 유형에 의해서 발현될 수 있다.

[0838] 일 실시형태에서, CAR은 하기 요소로 구성된다: 세포외 도메인, 막관통 도메인 및 세포질 도메인(여기서 세포질 도메인은 신호전달 도메인을 포함함). 또 다른 실시형태에서 CAR은 세포외 도메인 및 막관통 도메인으로 구성된다. 추가 실시형태에서 CAR은 동일하거나 상이한 특이성을 갖는 하나 이상의 ADBD로 구성된 세포외 도메인으로 구성된다. 일 실시형태에서, CAR의 세포내 도메인(예를 들어, 세포질 도메인)은 CD3 제타쇄의 세포내 도메인을 포함한다. 또 다른 실시형태에서 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타쇄의 세포내 도메인의 부분으로 구성된다. 추가 실시형태에서, CAR의 세포내 도메인은 CD3 제타의 세포내 도메인 공자극성 신호전달 영역을 포함한다. 공자극성 신호전달 영역은 공자극성 분자의 세포내 도메인의 전부 또는 부분을 포함하는 CAR의 일부를 지칭한다. 공자극성 분자 및 CAR에 공자극성 특성을 부여할 수 있는 이들 분자의 부분은 당업계에 공지되어 있고, CAR 내에 일상적으로 혼입될 수 있다. 또한, 이들 세포내 신호전달 및 공자극성 도메인의 절두 또는 변이가 수용체 신호전달을 추가로 향상시키거나 감소시키기 위해서 혼입될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, T 세포는 CAR을 안정적으로 발현하도록 유전자 변형된다. 이러한 실시형태에서 CAR의 세포질 도메인은 CD28 및/또는 41BB 신호전달 도메인 자체를 포함하도록 설계될 수 있거나 또는 본 발명의 내용에 유용한 임의의 다른 목적하는 세포질 도메인(들)과 조합될 수 있다. 일 실시형태에서, CAR의 세포질 도메인은 CD3-제타의 신호전달 도메인을 더 포함하도록 설계될 수 있다. 일 실시형태에서, CAR은 세포외 도메인, 세포막을 통과하는 막관통 도메인을 갖는 세포외 단백질 링커(예컨대, T 세포 또는 NK 세포에서 발견됨) 및 다중 신호전달 모듈을 선택적으로 갖는 세포질 도메인을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, CAR은 또한 에피토프 태그를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, CAR의 세포질 도메인은 CD3-제타, 41BB 및 CD28 신호전달 모듈 및 이들의 조합물을 포함할 수 있지만 이들에 제한되지 않는다.

[0839] VIa. CAR 세포외 항원 결정기 결합 도메인

[0840] 본 명세서에 제공된 CAR은 하나 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함한다. CAR의 ADBD는 본 명세서에 기재된 임의의 ADBD(예를 들어, 섹션 III 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 예시적인 ADBD는 폴리펩타이드, 예를 들어, 항체 분자(항체 및 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 면역글로불린, 단일 도메인 항체(sdAb) 및 scFv를 포함함) 또는 비-항체 스캐폴드(예를 들어, D 도메인 또는 어피타디)를 포함한다.

[0841] 표적화될 항원(들)에 따라서, CAR의 세포외 도메인은 목적하는 항원 표적(들)에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, CAR은 표적 CD19를 표적으로 하도록 조작되고, CD19-결합 ADBD는 CAR의 세포외 도메인에 혼입된다. 대안적으로, CAR의 세포외 도메인은 하나 초과 ADBD를 포함하여, CAR에 다중-특이성 또는 다중-결합가를 부여할 수 있다.

[0842] CAR의 세포외 도메인 내의 ADBD의 선택은 표적화될 세포 또는 세포들의 아이덴티티에 좌우된다. 예를 들어, CAR의 세포외 도메인은 세포 표면 단백질, 예컨대, 동일한 세포 또는 또 다른 세포 상의 수용체에 특이적으로 결합하도록 조작될 수 있다. 다른 실시형태에서, CAR의 세포외 도메인은 가용성 분자, 예컨대, 면역글로불린에 특이적으로 결합하도록 조작된다. 다른 실시형태에서, CAR에 의해서 결합되는 관심대상 표적은 바이러스, 박테리아 및 기생충 감염, 면역계의 질환 및 장애(예를 들어, 자가면역 질환)와 연관된 것을 포함한다.

[0843] 다른 실시형태에서, CAR의 세포외 도메인은 암과 연관된 표적 세포 상의 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드에 결합하는 하나 이상의 ADBD를 함유한다. 일부 실시형태에서, ADBD(들)은 종양 항원(예를 들어, TAA, TSA, CAA, CSA 또는 본 명세서에 기술되거나 달리 당업계에 공지된 다른 종양 항원)을 표적화하여 이에 결합한다. 따라서, CAR을 생성시키는 방법, 키메라 세포, 예컨대, 인간 T 세포 및 자연 살해 세포를 생성시키는 것에서의 이의 용도 및 입양 면역요법에서의 이러한 키메라 T 세포 및 NK 세포의 용도가 본 명세서에서 제공된다.

[0844] ADBD의 선택은 표적 세포의 표면을 한정하는 리간드 또는 수용체의 유형 및 수에 좌우될 수 있다. 예를 들어, ADBD는 특정 질환 상태와 연관된 표적 세포 상의 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드 또는 수용체를 인식하도

록 선택될 수 있다. 리간드 또는 수용체로서 작용할 수 있는 세포 표면 마커의 예는 특정 질환 상태와 연관된 세포 표면 마커, 예를 들어, 바이러스 질환, 박테리아 질환, 기생충 감염, 원치 않는 세포 증식과 연관된 자가 면역 질환 및 장애, 예를 들어, 암, 예컨대, 본 명세서에 기재된 암에 대한 세포 표면 마커를 포함한다.

- [0845] CAR의 ADBD에 의해서 특이적으로 결합되는 관심대상 표적은 CAR 또는 어댑터가 결합하는 것이 바람직한 임의의 분자, 예를 들어, 섹션 IIa 및 섹션 XI에 기재된 AD 중 임의의 것일 수 있다.
- [0846] 일부 실시형태에서, ADBD는 표 4에 열거된 표적에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 표 3에 열거된 1, 2, 3, 4, 5, 1 내지 5, 1 내지 10 또는 10 초과와 D 도메인 서열(예를 들어, 서열번호 44 내지 1078 또는 1079)을 포함한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 표 3에 열거된 1, 2, 3, 4, 5, 1 내지 5, 1 내지 10 또는 10 초과와 상이한 D 도메인 서열을 포함한다.
- [0847] 일부 실시형태에서, ADBD는 BCMA(예를 들어, 서열번호 5의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 44 내지 338 및 339의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0848] 일부 실시형태에서, ADBD는 CS1(예를 들어, 서열번호 1138의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 780 내지 794 및 795의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0849] 일부 실시형태에서, ADBD는 HER2(예를 들어, 서열번호 42의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 800 내지 839 및 840의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0850] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD123(예를 들어, 서열번호 11의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 340 내지 772 및 773의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0851] 일부 실시형태에서, ADBD는 AFP(예를 들어, 서열번호 14 또는 15의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 AFP p26(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 841 내지 983 및 984의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0852] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD137(예를 들어, 서열번호 1081의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 985 내지 990 및 991의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0853] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD47에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 992 내지 995 및 996의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0854] 일부 실시형태에서, ADBD는 CTLA4에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 997의 DD 서열을 포함한다.
- [0855] 일부 실시형태에서, ADBD는 DR5에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 998 내지 1006, 1070 내지 1072 및 1073의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0856] 일부 실시형태에서, ADBD는 KIR에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1007, 1008 및 1009의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0857] 일부 실시형태에서, ADBD는 PDL1에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1010 내지 1016, 1074 내지 1078 및 1079의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0858] 일부 실시형태에서, ADBD는 TIM3에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1017의 DD 서열을 포함한다.
- [0859] 일부 실시형태에서, ADBD는 PD1에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1018, 1019 및 1020 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0860] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD137에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 985 내지 990 및 991의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0861] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD19(예를 들어, 서열번호 3의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 CD20(예를 들어, 서열번호 6 내지 9 또는 10의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1030 내지 1058 및 1059의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0862] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD22(예를 들어, 서열번호 41의 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1060 내지 1068 및 1069의 군으로부터 선택되는 DD 서열을 포함한다.
- [0863] 일부 실시형태에서, ADBD는 세포내 단백질에 결합한다. 추가 실시형태에서, ADBD는 엘라스틴, Tyk2, Jak1,

Jak2, Jak3, LCK, ZAP-70 및 GRB2의 군으로부터 선택되는 세포내 단백질에 결합하는 DD 서열을 포함한다.

- [0864] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)(예를 들어, 서열번호 1106의 잔기 29 내지 766)에 결합한다.
- [0865] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD26(예를 들어, 서열번호 1113의 잔기 29 내지 766)에 결합한다.
- [0866] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD30(예를 들어, 서열번호 1114의 잔기 19 내지 379)에 결합한다.
- [0867] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD33(예를 들어, 서열번호 1115의 잔기 18 내지 259)에 결합한다.
- [0868] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD38(예를 들어, 서열번호 1116의 잔기 43 내지 300)에 결합한다.
- [0869] 일부 실시형태에서, ADBD는 포유동물 암 또는 종양으로부터 유래된 종양 침윤 림프구(TIL)에 의해서 면역학적으로 인식되는 하나 이상의 항원성 암 에피토프를 포함하는 종양 항원 또는 암 항원에 결합한다.
- [0870] 일부 실시형태에서, ADBD는 면역 효과기 세포의 표면 상에서 발현되는 AD에 결합한다.
- [0871] 일부 실시형태에서, CAR은 자연 발생 단백질 또는 다른 분자에 존재하는 (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 인간에 내인성인 AD에 결합한다.
- [0872] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 CAR은 MHC 제시-펩타이드에 결합하는 ADBD(예를 들어, 항체 단편 또는 ASBD)를 포함한다. 일반적으로, 내인성 단백질로부터 유래된 펩타이드는 주조직적합복합체(Major histocompatibility complex: MHC) 클래스 I 분자의 포켓을 채우고, CD8+T 림프구 상의 T 세포 수용체(TCR)에 의해서 인식된다. MHC 클래스 I 복합체는 모든 핵 세포에 의해서 구성적으로 발현된다. 암에서, 바이러스-특이적 및/또는 종양-특이적 펩타이드/MHC 복합체는 면역요법을 위한 세포 표면 표적의 고유한 클래스를 나타낸다. 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen: HLA)-A1 또는 HLA-A2의 맥락에서 바이러스 또는 종양 항원 결정기로부터 유래된 TCR-유사 항체 표적화 펩타이드가 기재되어 있다(예를 들어, 문헌[Sastry *et al.*, J. Virol. 85(5): 1935-1942 (2011); Sergeeva *et al.*, Blood 117(16): 4262-4272 (2011); Verma *et al.*, J. Immunol. 184(4): 2156-2165(2010); Willemsen *et al.*, Gene Ther. 8(21): 1601-1608 (2001); Dao *et al.*, Sci. Transl. Med. 5(176): 176ra33 (2013); Tassev *et al.*, Cancer Gene Ther. 19(2): 84-100 (2012)] 참고). 예를 들어, TCR-유사 항체는 라이브러리, 예컨대, 인간 scFv 파지 디스플레이된 라이브러리를 스크리닝함으로써 식별될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 세포 내에서 발현되는 상기에 기재된 임의의 종양 항원, 예를 들어, p53, BCR-Ab1, Ras, K-ras, NY-ESO-1 및 c-met로부터 선택된 분자의 MHC 제시 펩타이드에 결합하는 ADBD를 포함하는 CAR을 제공한다.
- [0873] 일부 실시형태에서, CAR은 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 scFv 인 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 대안적인 스캐폴드 결합 도메인인 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 D 도메인인 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 T 세포 수용체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0874] 또한 본 명세서에는 CAR이 제공되며, 여기서 CAR은 복수의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 복수의 동일한 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 복수의 상이한 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 동일한 항원 결정기에 결합하는 복수의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 복수의 ADBD를 포함하며, 여기서 결합 도메인은 상이한 AD에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 복수의 ADBD를 포함하며, 여기서 결합 도메인은 동일한 세포 상의 상이한 AD에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 복수의 ADBD를 포함하며, 여기서 결합 도메인은 상이한 세포 상의 상이한 AD에 결합한다.
- [0875] 일부 실시형태에서, CAR은 복수의, 예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 5개 초과 ADBD(예를 들어, D 도메인, 어피바디 또는 scFv)를 포함하며, 여기서 각각의 ADBD(들)은 표적 항원에 결합할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR의 ADBD 중 2개 이상은 상이한 AD에 결합할 수 있다. 추가 실시형태에서, CAR의 ADBD 중 2개 이상은 동일한 항원, 예를 들어, 동일한 항원 상의 동일하거나 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR의 복수의 ADBD는 서로에 연결되고, 예를 들어, 제1 ADBD의 C-말단은 제2 ADBD의 N-말단에 연결된다. 실시형태에서, 제1 ADBD의 C-말단은 공유 결합, 예를 들어, 펩타이드 결합에 의해서 제2 ADBD의 N-말단에 연결된다.
- [0876] 일부 실시형태에서, 링커 또는 힌지 영역은 ADBD의 하나 이상 사이에 함유되며, 예를 들어, 링커 또는 힌지 영역은 제1 ADBD의 C-말단과 제2 ADBD의 N-말단 사이에 위치된다. 예에 의해서, 2개의 ADBD(예를 들어, ADBD₁ 및 ADBD₂)를 포함하는 항원 결합 구성원은 하기 구성: [ADBD₁]-[링커/힌지]-[ADBD₂]으로 배열될 수 있다. 추가적인

ADBD가 선택적으로 ADBD의 C-말단과 다음 ADBD의 N-말단 사이에 위치한 링커 또는 힌지 영역으로 유사한 방식으로 첨가될 수 있다. 복수의 항원 결합 구성원을 연결시키는데 사용하기에 적합한 링커 또는 힌지 영역은 가요성이고 비절단성이고, 다른 ADBD와 독립적인 각각의 ADBD의 근-자유 이동이 다수의 표적 AD와의 결합을 동시에 촉진시키는 것을 허용한다. 당업계에 공지된 임의의 가요성 링커 또는 힌지 영역이 사용될 수 있다. 링커의 예는 글리신 및 세린 잔기를 포함하는 펩타이드 링커, 예를 들어, (GGGGS)_n(여기서 n 은 1 이상의 양의 정수, 예를 들어, $n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ 또는 10임)(서열번호 43)를 포함한다.

[0877] Vib. 세포의 스페이스 도메인

[0878] 일부 실시형태에서, CAR은 세포의 스페이스 도메인을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "세포의 스페이스 도메인" 또는 "ESD"는 ADBD와 막관통 도메인 상이에 배치된 CAR의 폴리펩타이드 서열을 지칭한다. 실시형태에서 세포의 스페이스 도메인은 세포의 외부 표면 및 ADBD로부터 충분한 거리를 허용하고, 뿐만 아니라 세포와 ADBD 간의 입체 장애를 최소화하도록 가요성을 허용한다.

[0879] 특정 실시형태에서, 세포의 스페이스 도메인은 AD 보유 세포, 예를 들어, 표적 세포와 CAR을 포함하는 세포의 맞물림을 방해하지 않도록 충분히 짧고 가요성이다. 실시형태에서, 세포의 스페이스 도메인은 2 내지 20, 5 내지 15, 7 내지 12 또는 8 내지 10개 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, ESD 도메인은 적어도 50, 20 또는 10개의 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서 ESD는 10 내지 300, 10 내지 250 또는 10 내지 200개 잔기 길이이다.

[0880] 일부 실시형태에서 ESD가 세포로부터 연장된 길이는 힌지가 CAR ADBD와 표적 세포의 표면의 맞물림을 방해하지 않기에 충분히 짧다. 일부 실시형태에서 ESD는 세포독성 세포의 표면으로부터 20, 15 또는 10나노미터 미만으로 연장된다. 따라서, ESD의 적합성은 선형 길이, 아미노산 잔기의 수 및 ESD의 가요성 모두에 의해서 영향을 받을 수 있다. 예의 방식으로, IgG4 ESD는 200개 아미노산 길이만큼의 길이일 수 있지만, 그것이 세포독성 세포의 표면으로부터 연장된 길이는 Ig-도메인 폴딩으로 인해서 더 작다. 약 43개 아미노산인 CD8 알파 ESD는 약 8nm 길이이다. 이에 반해서, IgG4 C2 및 C3 ESD는 약 200개 아미노산 길이이지만, CD8 알파 ESD의 것과 대등한 세포독성 세포 표면으로부터의 거리를 갖는다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 연장에서의 유사성은 가요성에 의해서 영향을 받는다.

[0881] 일부 실시형태에서, 세포의 스페이스 도메인은 항체의 Fc 단편 또는 이의 단편 또는 유도체, 항체의 힌지 영역 또는 이의 단편 또는 유도체, 항체의 CH2 영역, 항체의 CH3 영역, 인공 스페이스 서열 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 세포의 스페이스 도메인의 추가적인 예는 CD8a 힌지 및 예를 들어 Gly3만큼 작을 수 있는 폴리펩타이드로 제조된 인공 스페이스 또는 IgG(예컨대, 인간 IgG4)의 CH1 및 CH3 도메인을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 세포의 스페이스 도메인은 (i) IgG4의 힌지, CH2 및 CH3 영역, (ii) IgG4의 힌지 영역, (iii) IgG4의 힌지 및 CH2, (iv) CD8a의 힌지 영역, (v) IgG1의 힌지, CH2 및 CH3 영역, (vi) IgG1의 힌지 영역 또는 (vi) IgG1의 힌지 및 CH2 영역 중 임의의 하나 이상이다. 다른 세포의 스페이스 도메인이 당업자에게 명백할 것이고, 본 명세서에서 제공되는 대안적인 실시형태와 관련되어 사용될 수 있다.

[0882] 일부 실시형태에서, ESD는 자연 발생 서열이다. 일부 실시형태에서, CAR의 ESD는 인간 단백질로부터의 ESD, 이의 단편 또는 짧은 올리고- 또는 폴리펩타이드 링커에 상응한다. 일부 실시형태에서, CAR ESD는 인간 Ig(면역글로불린) ESD(힌지) 또는 이의 단편에 상응한다. 일 실시형태에서, ESD는 IgG4 ESD의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어, 이루어진다). 일 실시형태에서, 예를 들어, 힌지는 IgD 힌지의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어, 이루어진다). 일부 실시형태에서, 힌지는 인간 CD8 힌지 또는 이의 단편일 수 있다. 일 실시형태에서, 예를 들어, 힌지는 CD8 힌지의 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어, 이루어진다).

[0883] 일부 실시형태에서, ESD는 인공 서열이다. 일 실시형태에서, ESD는 글리신-세린 이중항을 포함하는 짧은 올리고 펩타이드 링커이다.

[0884] 일부 실시형태에서, CAR은 세포의 스페이스 도메인을 함유하지 않는다.

[0885] VIc. 막관통 도메인

[0886] 용어 "막관통 도메인"(TMD)은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 형질막을 가로지르는 세포 표면에 발현된 단백질, 예컨대 CAR의 영역을 지칭한다. 일부 실시형태에서, TMD는 세포의 서열, 예를 들어, 세포의 ADBD 및 세포내 서열, 예컨대, 세포내 신호전달 도메인을 연결한다. 일부 실시형태에서, CAR의 막관통 도메인은 막관통 단백질(예를 들어 타입 I 막관통 단백질)의 막관통 영역, 인공 소수성 서열, 또는 이들의 조합물이다. 다른 막관

통 도메인이 당업자에게 명백할 것이고, 본 발명의 대안적인 실시형태와 관련되어 사용될 수 있다.

[0887] CAR은 수용체의 세포외 도메인에 융합된 막관통 도메인을 함유하도록 설계될 수 있다. 상기 기술된 바와 같이, 세포외 및 막관통 도메인의 융합은 링커로 또는 링커 없이 달성될 수 있다. 일 실시형태에서, CAR 내의 도메인 중 하나와 자연적으로 회합되는 막관통 도메인이 사용된다. 구체적인 실시형태에서, CAR 내의 막관통 도메인은 CD8 막관통 도메인이다. 일부 예에서, CAR의 막관통 도메인은 CD8 힌지 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 막관통 도메인은 다른 표면 막 단백질과의 회합을 촉진 또는 저해하도록 선택되거나 아미노산 치환에 의해 변형된다.

[0888] 막관통 도메인은 자연으로부터 또는 합성 기원으로부터 유래될 수 있다. 기원이 자연인 경우, 이러한 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 본 명세서에서의 목적을 위한 특정 용도의 막관통 영역은 하기 T-세포 수용체의 알파, 베타 또는 제타 쇄의 군으로부터 선택된 구성원으로부터 유래될 수 있다(즉, 적어도 그의 막관통 영역(들)을 포함할 수 있음); CD28, CD3 엡실론, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, 및 CD154. 일부 실시형태에서, 막관통 도메인은 NKR의 막관통 영역(들)으로부터 유래된다. 추가 실시형태에서, 막관통 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 분자의 막관통 영역으로부터 유래된다: KIRDS2, OX40, TNFR2, LFA1(CD11a, CD18), ICOS, 41BB, GITR, LTBR, BAFFR, HVEM, NKp80(KLRF1), IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R α, ITGA1, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGB7, VLA1, VLA6, IA4, ITGAX, CD11c, ITGB1 CD27, CD29, ITGB2, CD2, CD11a, CD11b, CD11d, CD18, CD19, CD40, CD49a, CD49d, CD49f, CD84, CD96, CD100, CD103, CD160, CD162, CD226, CD229, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAM(SLAMF1), SLAMF4, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAMF7, SLAMF8, SELPLG 및 PAG/Cbp. 대안적으로, 막관통 도메인은 합성일 수 있고, 바람직하게는 소수성 잔기, 예컨대, 류신 및 발린을 우세하게 포함한다. 추가 실시형태에서, 막관통 도메인은 막관통 도메인의 각각의 단부에 FWV의 삼중체(페닐알라닌, 트립토판 및 발린)를 포함한다.

[0889] 예시적인 NKR 도메인, 예를 들어, 막관통, 힌지 또는 줄기 또는 세포내(예를 들어, 세포질) 도메인(도메인이 유래된 NKR에 의해서 식별됨) 살해 면역글로불린 KIR2DL1 수용체(KIR)는 KIR2DL2/L3, KIR2DL4, KIR2DL5A, KIR2DL5B, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, KIR2DS5, KIR3DL1/S1, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR2DP1, KIR2DP1, NCRs, NKp30, NKp44, NKp46, SLAM; 수용체 SLAM, CD48, CD229, 2B4, CD84, NTB-A, CRACC, BLAME, CD2F-10, SLAMF6, SLAMF7; Fc-결합 수용체 CD16, FcγRIII, CD64, Ly49; 수용체 Ly49, 렉틴-관련 NK Ly49A 세포 수용체, Ly49C; 다른 NK 수용체 NKG2D, CD160(TM 함유 스플라이스 변이체(들)) DNAM1, CRTAM, CD27, PSGL1, CD96, CD100, NKp80, CEACAM1 및 CD244를 포함한다.

[0890] Vid. 세포내 신호전달 도메인

[0891] 본 명세서에는 본 발명에 따른 키메라 항원 수용체(CAR)에 사용될 수 있는 세포내 신호전달 도메인이 기재된다.

[0892] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "세포내 신호전달 도메인"(ISD) 또는 "세포질 도메인"은 효과기 기능 신호를 변환하고 세포가 그의 특수 기능(예를 들어, 세포용해 활성화 및 헬퍼 결합능, 예컨대, 사이토카인 분비)을 수행하도록 지시하는 CAR의 부분을 지칭한다.

[0893] CAR의 세포질 도메인(즉, 세포내 신호전달 도메인)은 CAR을 발현하도록 조작된 면역 세포의 정상적인 효과기 기능 중 적어도 하나의 활성화를 담당한다. 용어 "효과기 기능"은 세포의 특수 기능을 지칭한다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인 분비를 포함하는 헬퍼 활성화 및 세포용해 활성을 포함한다. 따라서, 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 효과기 기능 신호를 변환하고 세포가 특수 기능을 수행하게 지시하는 CAR 단백질의 부분을 지칭한다. 전형적으로, 자연 발생 수용체에 상응하는 전체 세포내 신호전달 도메인이 사용될 수 있지만, 많은 경우에, 전체 쇄를 사용하는 것은 필수적이지는 않다. 세포내 신호전달 도메인의 절두 부분이 사용되는 경우에, 이러한 절두 부분은 효과기 기능 신호를 변환하는 한 무손상 쇄를 대신하여 사용될 수 있다. 따라서, 용어 세포내 신호전달 도메인은 효과기 기능 신호를 변환하는데 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 절두 부분을 포함하도록 의도된다. 일 실시형태에서, CAR 내의 세포내 신호전달 도메인은 T 세포 수용체(TCR)의 세포질 서열을 포함하고, 항원 수용체 맞물림 후에 신호 변환을 개시시키도록 협력하여 작용하는 공동-수용체의 서열을 또한 포함하거나, 또는 기능적 능력이 있는 이러한 서열의 임의의 유도체 또는 변이체를 포함한다. 효과기 기능 신호를 변환하는 도메인의 예는 T-세포 수용체 복합체의 ζ 쇄 또는 임의의 이의 상동체(예를 들어, η 쇄, FcγRIγ 및 β 쇄, MB 1(Igα) 쇄, B29(Ig) 쇄 등), 인간 CD3 제타 쇄, CD3 폴리펩타이드(Δ, δ 및 ε), syk 패밀리 타이로신 키나제(Syk, ZAP 70 등), src 패밀리 타이로신 카이나제(Lck, Fyn, Lyn 등) 및 T-세포 변환에서 수반되는 다른 분자, 예컨대 CD2, CD5 및 CD28을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

- [0894] 일부 실시형태에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 이것이 융합되는 세포의 도메인(예를 들어, ADBD)이 동족 AD에 결합할 때 세포내 신호를 생성시킨다. CAR의 세포내 신호전달 도메인은 1차 세포내 신호전달 도메인 및 공자극성 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, CAR은 면역 세포(예를 들어, T 또는 NK 세포)에서 발현을 위해서 작제되어, 발현된 CAR은 면역 세포와 전형적으로 회합되는 폴리펩타이드로부터 유래된 도메인, 예컨대, 1차 세포내 신호전달 도메인 및/또는 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, CAR은 T 세포에서 발현을 위한 것이고, 41BB 도메인 및 CD3 제타 도메인을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, CAR 분자는 면역 세포에서 발현을 위해서 작제되어, 발현된 CAR은 면역 세포와 전형적으로 연관된 폴리펩타이드로부터 유래된 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서 T 세포에서 발현을 위한 CAR은 NK 세포로부터 유래된 KIR 도메인을 포함한다. 대안적인 실시형태, NK 세포에서 발현을 위한 CAR은 T 세포로부터 유래된 41BB 도메인 및 CD3 제타 도메인을 포함한다(예를 들어, 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 제 WO2013/033626호 참조).
- [0895] CAR의 세포내 신호전달 도메인은 충분한 1차 자극성 분자 서열을 포함하여 예를 들어, 그것이 융합된 ADBD가 동족 AD에 융합될 때 세포내 신호를 생성시킨다. 특정 실시형태에서, CAR의 세포내 신호는 증식, 사이토카인 분비, 사멸, 활성화 및 분화의 군으로부터 선택되는 T 세포 반응을 매개한다.
- [0896] 일 실시형태에서, CAR의 세포내 신호전달 영역은 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유하는 도메인을 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR 세포내 신호전달 영역은 하기로부터 선택된 분자로부터의 ITAM 함유 도메인을 포함한다: TCR 제타(CD3 제타), FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(FCER1B), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD3 감마, CD5, CD22, CD79a, CD79b, DAP10, DAP12, CD32(Fc 감마 RIIa), CD79a 및 CD79b. 구체적인 실시형태에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 신호전달 도메인을 포함한다. 또 다른 구체적인 실시형태에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 DAP12 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, ITAM 함유 신호전달 도메인은 자연 발생 ITAM 함유 도메인의 상응하는 잔기로부터의 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나 이와 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 또는 99%의 서열 동일성을 갖는다.
- [0897] 본 발명에서 특정 용도를 갖는 ITAM 함유 1차 세포질 신호전달 서열의 예는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래된 것을 포함한다. CAR 내의 세포질 신호전달 분자는 CD3 제타로부터 유래된 세포질 신호전달 서열을 포함하는 것이 특히 바람직하다.
- [0898] 바람직한 실시형태에서 CAR의 세포질 도메인은 CD3- 신호전달 도메인 자체를 포함하거나 또는 CAR의 맥락에 유용한 임의의 다른 목적하는 세포질 도메인(들)과 조합될 수 있다. 예를 들어, CAR의 세포질 도메인은 CD3 제타쇄 부분 및 공자극성 신호전달 영역을 포함할 수 있다. 공자극성 신호전달 영역은 공자극성 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 일부를 지칭한다. 공자극성 분자는 항원에 대한 림프구의 효율적인 반응이 요구되는 항원 수용체 또는 이의 리간드가 아닌 세포 표면 분자이다. 이러한 분자의 예는 CD27, CD28, 41BB(CD 137), OX40, CD30, CD40, PD1, ICOS, 림프구 기능-연관 항원-1(LFA1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7H3, TIM1 및 LAG3을 포함한다.
- [0899] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "공자극성 도메인"(CSD)은 기억 세포의 증식, 생존 및/또는 발달을 강화하는 CAR의 부분을 지칭한다. CAR은 하나 이상의 공자극성 도메인을 포함할 수 있다. 각 각의 공자극성 도메인은, 예를 들어, CD28, CD137(41BB), CD134(OX40), Dap10, CD27, CD2, CD5, ICAM1, LFA1(CD1 1a/CD18), Lck, TNFRI, TNFRII, Fas, CD30 및 CD40 또는 이들의 조합물로부터 선택된, TNFR 슈퍼 패밀리의 구성원 중 임의의 하나 이상의 공자극성 도메인을 포함한다. 다른 공자극성 도메인(예를 들어, 다른 단백질로부터의 것)이 당업자에게 명백할 것이고, 본 발명의 대안적 실시형태와 관련하여 사용될 수 있다.
- [0900] 일부 실시형태에서, CAR의 세포내 도메인은 ITAM 함유 도메인, 및 융합된 세포의 ADBD가 동족 리간드에 결합할 때 세포내 신호를 생성시키기에 충분한 공자극성 분자의 기능성 단편 또는 유사체를 포함하는 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 하기로부터 선택된 분자에서 발견되는 것에 상응하는 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다: CD137(41BB), OX40, LIGHT, TNFR2, TRANCE/RANKL, GITR, BAFFR, HVEM, B7H3, CDS, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, VLA1, VLA6, C49f, IA4, LFA1, CD2, CD4, CD7, CD8 알파, CD8 베타, CD11A, CD11B, CD11C, CD11D, CD18, CD19, CD27, CD28, CD29, CD30, CD40, CD49A, CD49D, CD69, CD84, CD96, CD100, CD103, CD150, CD160, CD162, CD226, CD229, CD278, ICAM1, CEACAM1, CRTAM, PSGL1, SLAMF1, SLAMF4, SLAMF6, SLAMF7, SLAMF8, LTBR, LAT, GADS, PAG/Cbp, SLP76, NKG2C, NKp30, NKp44, NKp46 및 NKp80.

- [0901] 일부 실시형태에서, CAR은 41BB, CD28, CD27, ICOS 및 OX40으로 이루어진 군으로부터 선택된 분자에서 발견되는 것에 상응하는 공자극성 도메인을 포함한다.
- [0902] 일부 실시형태에서, CAR은 복수의 공자극성 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, CAR은 세포외에서부터 세포 내 방향으로, 하기 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다: 41BB-CD27, CD27-41BB, 41BB-CD28, CD28-41BB, OX40-CD28, CD28-OX40, CD28-41BB; 또는 41BB-CD28.
- [0903] 일부 실시형태에서 CAR의 공자극성 신호전달 도메인은 자연 발생 공자극성 도메인의 상응하는 잔기로부터의 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 상이하거나 이와 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일성을 갖는다.
- [0904] 폴리펩타이드 링커는 CAR의 인접한 요소 사이에 위치될 수 있다. 예를 들어 링커는 인접한 ADBD 사이에 또는 ADBD와 막관통 도메인 사이에 또는 막관통 도메인과 세포질 도메인 사이에 또는 인접한 세포질 도메인 사이에 위치될 수 있다. CAR의 세포질 신호전달 부분 내의 세포질 신호전달 서열은 무작위 또는 명시된 순서로 서로에 연결될 수 있다. 선택적으로, 바람직하게는 2 내지 10개 아미노산 길이의 짧은 링커가 링커지를 형성할 수 있다. 글리신-세린 이중체가 특히 적합한 링커를 제공한다.
- [0905] **VIe. CAR의 발현**
- [0906] CAR은 그들이 발현되는 세포의 맥락에서 연관되고 사용되는 의도적인 세포이다. 특정 일 실시형태는 CAR을 발현 하도록 형질도입된 T 세포의 입양 세포 전달의 전략에 관한 것이다. 바람직하게는, 세포가 그의 표면 상에 CAR 을 안정적으로 발현하도록 유전자 조작될 수 있어서, MHC에 의존적이지 않은 신규 표적 특이성을 부여한다.
- [0907] 다양한 바이러스-유래 벡터를 바이러스가 형질주입 및 포유동물 세포 계능 내로의 통합에 사용되는 응용에서 사용할 수 있다. 벡터로서 유용한 바이러스는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 헤르페스 바이러스, 및 렌티바이러스를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 트랜스젠의 장기간의 안정적인 통합 및 딸 세포에서의 이의 증식을 허용하기 때문에 렌티바이러스 벡터가 장기 유전자 전달(예를 들어, 입양 T 세포 면역 요법)을 달성하는데 특히 적합하다. 렌티바이러스 벡터는 비-증식 세포, 예컨대 간세포에 형질도입될 수 있다는 점에서 종양-레트로바이러스, 예컨대, 무린 백혈병 바이러스로부터 유래된 벡터보다 추가 장점이 있다. 이들은 낮은 면역원성의 추가 장점도 있다. 일반적으로, 적합한 벡터는 적어도 하나의 유기체에서 기능성인 복제 기원, 프로모터 서열, 편리한 제한 엔도뉴클레아제 부위 및 하나 이상의 선택 마커를 함유한다(예를 들어, 국제 특허 공개 제WO 01/96584호 및 제WO 01/29058호; 및 미국 특허 제6,326,193호). 여러 벡터 프로모터 서열이 트랜스젠의 발현에 이용 가능하다. 적합한 프로모터의 일례는 극초기 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열이다. 이러한 프로모터 서열은 이에 작동적으로 연결된 임의의 폴리뉴클레오타이드 서열의 높은 수준의 발현을 지시할 수 있는 강력한 구성적 프로모터 서열이다. 적합한 프로모터의 또 다른 예는 EF-1a이다. 그러나, 원숭이 바이러스 40(SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 긴말단 반복부(LTR) 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡스타인-바 바이러스 극초기 프로모터, 라우스 육종 바이러스 프로모터, 뿐만 아니라 액틴 프로모터, 마이오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터 및 크레아틴 카이나제 프로모터와 같은, 그러나 이들로 제한되지 않는 인간 유전자 프로모터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다른 구성적 프로모터 서열을 또한 사용할 수 있다. 유도성 프로모터는 메탈로티오네인 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0908] CAR 폴리펩타이드 또는 이의 부분의 발현을 평가하기 위해, 세포 내로 도입되는 발현 벡터가 선택 가능한 마커 유전자 또는 리포터 유전자 또는 둘 다를 또한 함유하여, 바이러스 벡터를 통해 형질감염 또는 감염시키려는 세포의 집단으로부터 발현 세포의 식별 및 선택을 용이하게 할 수 있다. 다른 양상에서, 선택 가능한 마커가 별개의 DNA 조각 상에서 보유되어 공동-형질감염 절차에서 사용될 수 있다. 숙주 세포에서의 발현을 가능하게 하도록 선택 가능한 마커 및 리포터 유전자 둘 다에 적절한 조절 서열이 측접될 수 있다. 유용한 선택 마커는, 예를 들어, 항생제-저항성 유전자, 예컨대 neo 등을 포함하며, 달리는 당업계에 공지되어 있다.
- [0909] 본 발명의 T 세포의 확장 및 유전자 변형 전에, T 세포의 공급원을 대상체로부터 획득한다. 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출물, 지라 조직, 및 종양을 포함하는 다수의 공급원으로부터 T 세포를 획득할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 특정 실시형태에서, 당업계에서 입수 가능한 임의의 수의 T 세포주를 사용할 수 있다.
- [0910] T 세포 단리, 배양, 활성화 및 확장 방법의 충분한 논의는 국제 특허 제WO 2012079000호에서 찾아볼 수 있고,

이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

- [0911] 본 명세서에 기술된 CAR을 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포가 추가로 제공된다. 이러한 CAR을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 조성물이 추가로 제공된다.
- [0912] **VII. 키메라 항원 수용체 세포**
- [0913] 본 개시내용은 하나 이상의 상이한 CAR(들)을 발현하도록 변형된 세포의 특이성 및 활성을 조절하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0914] 일부 실시형태에서, 세포는 본 명세서에 기재된 CAR 중 하나 이상을 발현하도록 조작된다. "CAR 세포"라고 지칭되는 이러한 CAR-함유 세포는 예를 들어, 표적 세포를 사멸시키기 위한 다른 치료제, 예컨대, 본 명세서에 기재된 어댑터를 포함하는 병용 요법으로 또는 단일요법으로 사용된다.
- [0915] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR을 암호화하는 핵산 서열을 포함하며, 여기서, CAR은 관심대상 표적에 결합하는 적어도 부분적으로 ADBD로 구성된 세포외 도메인, 막관통 도메인 및 신호전달 도메인을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 암호화된 CAR 폴리펩타이드는 종양 항원에 특이적으로 결합한다(그리고 따라서 CAR을 발현하는 세포를 종양에 전달하는 기능을 한다). 몇몇 실시형태에서, CAR에 의해서 결합된 종양 항원은 혈액학적 악성종양과 연관된다. 추가 실시형태에서, CAR에 의해서 결합된 종양 항원은 고형 종양과 연관된다. 추가 실시형태에서 CAR은 고형 종양 및 혈액학적 종양 둘 다에 결합하도록 조작된다. 실시형태에 따라서, CAR을 발현하는 세포는 면역 효과기 세포(예를 들어, T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포) 또는 또 다른 세포 유형일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 세포(T 세포, NK 세포 또는 다른 세포 유형이든)는, CAR의 항원-결합 도메인이 이의 표적화된 종양 항원(들)에 결합할 때 항-종양 면역을 나타낸다.
- [0916] 일부 실시형태에서, 확장 및 유전자 변형 또는 다른 변형 전에, 세포(예를 들어, T 세포 또는 자연 살해 세포)의 공급원은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 대상체로부터 일상적으로 획득될 수 있다. 용어 "대상체"는 면역 반응이 도출되는 살아있는 유기체(예를 들어, 포유동물)를 포함하도록 의도된다. 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출물, 지라 조직, 및 종양을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 공급원으로부터 T 세포를 획득할 수 있다.
- [0917] 일부 실시형태에서, CAR 세포는, 예를 들어, CAR의 ADBD가 표적 세포의 표면 상에 그리고/또는 어댑터 내에 존재할 수 있는 AD와 상호작용할 때 표적 세포를 사멸시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는, 예를 들어, CAR의 ADBD가 표적 세포의 표면 상에 그리고/또는 어댑터 내에 존재할 수 있는 AD와 상호작용할 때 탈과립화할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는, 예를 들어, CAR의 ADBD가 표적 세포의 표면 상에 그리고/또는 어댑터 내에 존재할 수 있는 AD와 상호작용할 때 사이토카인 또는 사이토카인들을 분비할 수 있다.
- [0918] 일부 실시형태에서, CAR-함유 세포는 면역 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR-함유 세포는 면역 효과기 세포이다. 추가 실시형태에서, CAR-함유 면역 세포는 세포독성 세포이다. 추가 실시형태에서, 세포독성 세포는 T 세포, NK 세포 또는 배양된 NK 세포(예를 들어, NK92 세포)로부터 선택된다.
- [0919] 특정 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 면역글로불린 또는 다른 펩타이드 결합 분자를 위한 세포 표면 수용체, 예컨대, 면역글로불린 불변 영역을 위한 수용체(일반적으로 "Fc 수용체"("FcR")로 지칭되는 수용체의 클래스 포함)를 포함한다. 면역글로불린 중쇄 아이소타입의 제한된 하위세트와 상호작용하는 특이적 능력이 있거나, 또는 다양한 친화성으로 Fc 도메인과 상호작용하고/하거나, 특정 조건 하에 면역 효과기 세포의 제한된 하위세트 상에서 발현될 수 있는 FcR을 포함하여, 다수의 FcR이 구조적 및/또는 기능적으로 특징구명되었고, 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 각각의 내용 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Kijimoto-Ochichai *et al.*, Cell Mol. Life. Sci. 59: 648 (2002); Davis *et al.*, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 266: 85 (2002); Pawankar, Curr. Opin. Allerg. Clin. Immunol. 1: 3 (2001); Radaev *et al.*, Mol. Immunol. 38: 1073 (2002); Wurzburg *et al.*, Mol. Immunol. 38: 1063 (2002); Sulica *et al.*, Int. Rev. Immunol. 20: 371 (2001); Underhill *et al.*, Ann. Rev. Immunol. 20: 825 (2002); Coggeshall, Curr. Dir. Autoimm. 5: 1 (2002); Mimura *et al.*, Adv. Exp. Med. Biol. 495: 49 (2001); Baumann *et al.*, Adv. Exp. Med. Biol. 495: 219 (2001); Santoso *et al.*, Ital. Heart J. 2: 811 (2001); Novak *et al.*, Curr. Opin. Immunol. 13: 721 (2001); Fossati *et al.*, Eur. J. Clin. Invest. 31: 821 (2001)] 참조).
- [0920] ADCC를 매개할 수 있는 세포는 면역 효과기 세포의 예이다. 다른 면역 효과기 세포는 자연 살해 세포, 종양-침윤 T 림프구(TIL), 세포독성 T 림프구, 및 과립구 세포, 예컨대, 알레르기 반응 기전들을 포함하는 세포를 포함한다. 따라서, 면역 효과기 세포는 골수 및 림프계 계통 내의 다양한 분화 단계에 있고 하나 이상의 유형의 기

능성 세포 표면 FcR을 (발현할 필요는 없지만) 발현할 수 있는 세포를 포함하는 조혈 기원의 세포, 예컨대 T 림프구, B 림프구, NK 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 호중구, 호염기구, 호산구, 비만 세포, 혈소판, 적혈구, 및 전구체, 선조(예를 들어, 조혈 모세포), 뿐만 아니라 이러한 세포의 휴지, 활성화 및 성숙 형태를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 다른 면역 효과기 세포는 면역 기능을 매개할 수 있는 비-조혈 기원의 세포, 예를 들어, 내피 세포, 각질형성세포, 섬유모세포, 과골세포, 상피 세포, 및 다른 세포를 포함할 수 있다. 면역 효과기 세포는 세포독성 또는 세포정지 사건, 또는 세포내이입, 포식작용 또는 포액작용 사건을 매개하거나, 또는 아포토시스 유도를 일으키거나, 또는 미생물 면역 또는 미생물 감염의 중화를 일으키거나, 또는 알레르기, 염증성, 과민성 및/또는 자가면역 반응을 매개하는 세포를 또한 포함할 수 있다.

[0921] 일부 실시형태에서, CAR-함유 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR-함유 세포는 NK 세포이다. 추가 실시형태에서, CAR-함유 세포는 B 세포이다. 다른 면역 세포 및/또는 상이한 면역 세포 유형의 조합물이 선택적으로 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포 유형(예를 들어, NK 세포 및 T 세포)의 조합물이 이로운데, 그 이유는 그들이 질환 또는 병태(예를 들어, 과증식성 질환, 예컨대, 암)를 치료하는데 상승작용적으로 작용하기 때문이다. 조합물이 사용되는 경우, 다양한 세포 유형은 동일하거나, 상이하거나 중첩된 중앙 항원 결정기를 표적으로 할 수 있다.

[0922] 일부 실시형태에서, CAR-함유 면역 세포는 T 세포이고, 동족 리간드(즉, 관심대상 표적)에 대한 CAR의 ADBD의 결합은 T 세포를 자극하여 세포내 신호전달을 개시한다. 추가 실시형태에서, 동족 리간드에 대한 CAR의 ADBD의 결합은 T 세포를 자극하여 사이토카인을 생산하고, 탈과립화시키는데, 이는 표면 상에 관심대상 표적을 발현하는 세포(예를 들어, 암 세포)에 대한 세포독성 효과로 이어진다. 추가 실시형태에서, CAR-함유 T 세포는 관심대상 표적에 대한 결합에 반응하여 증식한다. 일부 실시형태에서, CAR-함유 T 세포의 결합능은 T 세포 고갈과 연관된 표현형을 나타내는 T 세포를 초래하지 않는다. CAR 세포가 T 세포인 일부 실시형태에서, CAR의 막관통 도메인은 41BB 또는 CD28을 포함하고, 세포질 도메인은 T 세포 수용체 알파, 베타 또는 제타쇄를 포함한다.

[0923] 일부 실시형태에서, CAR-함유 면역 세포는 NK 세포이고, 막관통 도메인은 CD28을 포함하고, 세포질 도메인은 T 세포 수용체의 제타쇄를 포함한다.

[0924] 일부 실시형태에서, CAR-함유 면역 세포는 암 세포에 의해서 발현되는 관심대상 표적에 결합하도록 조작되었다. 추가 실시형태에서 CAR-함유 세포는 CD137, PDL1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR, TCR, CD19, CD20, CD22, ROR1, 메소텔린, CD33, IL3Ra, cMet, PSMA, 당지질 F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO-1 및 MAGE A3의 군으로부터 선택되는 중앙 항원에 결합한다. 추가 실시형태에서 CAR-함유 세포는 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 상의 중앙 항원에 결합한다.

[0925] 일부 실시형태에서, CAR 세포의 CAR은 2개 이상의 관심대상 표적에 결합한다. 추가 실시형태에서, CAR은 서열번호 17 내지 26 또는 27의 아미노산을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 더 포함하고, 폴리펩타이드는 암 세포에 의해서 발현되는 제2 관심대상 표적에 특이적으로 결합할 수 있고, 여기서 제2 관심대상 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 특이적 결합은 제2 관심대상 표적에 대한 서열번호 1에 따른 폴리펩타이드의 결합보다 더 크다.

[0926] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 본 명세서에 개시된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)를 발현하도록 조작된다.

[0927] 몇몇 실시형태에서, CAR 세포는 제2 CAR을 발현하도록 조작된다. 일부 실시형태에서, 제2 CAR은 ADBD를 포함하는 세포외 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 추가 실시형태에서 제2 CAR은 동일하거나 상이한 특이성을 갖는 하나 이상의 ADBD(본 명세서 섹션 VI 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)로 구성된 세포외 도메인으로 구성된다. 일부 실시형태에서, 제2 CAR은 관심대상 표적에 결합할 때 효과기 기능 신호를 형질 도입할 수 있다. 추가 실시형태에서, 제2 CAR은 ADBD를 포함하는 세포외 도메인, 및 막관통 또는 다른 세포-표면 회합 도메인을 포함하지만, 관심대상 표적에 결합할 때 신호를 생성할 수 없다.

[0928] 일부 실시형태에서 CAR 세포는 CAR 암호 서열이 상응하는 숙주 세포에서 높게 발현되는 유전자의 유전자좌 내에 특이적으로 도입되도록 조작된다. 일부 실시형태에서 CAR 암호 서열은 T 세포 수용체 유전자좌 내에 도입된다. 추가 실시형태에서, CAR 암호 서열은 세포의 T 세포 수용체 α 불변(*TRAC*) 내에 도입된다. 기능성 TCR 및/또는 HLA의 발현이 결핍된 변형된 세포는 예를 들어, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN 및/또는 ZFN을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 적합한 수단을 사용하여 일상적으로 획득될 수 있다.

[0929] 일부 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 동종이계 면역 효과기 세포, 예를 들어, T 세포 또는 NK 세포일 수 있다.

[0930] VIIa. CAR 세포의 유전자 변형

[0931] 본 명세서에 개시된 CAR 세포가 그 자체에 대한 면역 반응(예를 들어, 사멸)을 표적으로 할 가능성을 회피하거나 감소시키기 위해서, CAR 세포는 본 명세서에 제공된 CAR에 의해서 직접적으로 또는 본 명세서에 제공된 어댑터를 통해서 간접적으로 CAR 세포에 의해서 표적화되는 하나 이상의 AD의 발현을 감소 또는 제거하도록 유전자 변형될 수 있다. 예를 들어, 인간 CD45 또는 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 갖는 본 명세서에 제공된 CAR 세포 또는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터와 조합하여 사용하기에 적절한 본 명세서에 제공된 CAR 세포는 ADBD에 의해서 인식되는 인간 CD45 AD의 발현을 감소 또는 제거하도록 조작될 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 인간 면역 효과기 세포이다.

[0932] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 본 명세서에 제공된 어댑터에 의해서 결합되는 하나의 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 본 명세서에 제공된 어댑터에 의해서 결합되는 하나 초과 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 본 명세서에 제공된 어댑터에 의해서 결합되는 하나 초과 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 하나 초과 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 초과 AD는 단일 항원에 의해서 구성된다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 AD이다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 인간 면역 효과기 세포이다.

[0933] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 유전자 변형이 없는 참조 세포에 비해서 AD의 발현을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD의 발현을 제거한다.

[0934] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 유전자 변형이 없는 참조 세포에 비해서 AD를 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD를 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 제거한다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 AD이다.

[0935] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환이다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD의 발현을 제거하는 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 AD이다.

[0936] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, AD를 포함하는 폴리펩타이드의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이며, 여기서, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 AD를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 동족체는 비-인간 영장류 동족체이다. 일부 실시형태에서, 동족체는 레서스 마카크로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 동족체는 시노물거스 원숭이로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 변이체는 자연 발생 변이체이다. 일부 실시형태에서, 변이체는 스플라이스 변이체이다. 일부 실시형태에서, 변이체는 변경된 글리코실화 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 또는 유도체는 신호전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 AD이다.

[0937] 유전자 변형은 CAR 또는 어댑터가 결합하는 것이 바람직한 임의의 AD, 예를 들어, 섹션 IIa 및 섹션 XI에 기재된 AD 중 임의의 것의 발현을 감소 또는 제거할 수 있다.

[0938] 제공된 방법을 실시하기에 유용한 유전자 변형을 포함하는 CAR 세포의 생산은 당업계에 공지된 재조합 DNA 기술, 유전자 조작 및 게놈 편집을 위한 다양한 표준 기술을 사용하여 수행될 수 있다. AD의 발현이 결핍된 본 명세서에 기재된 유전자 변형된 CAR 세포는 예를 들어, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN 및/또는 ZFN을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 적합한 수단을 사용하여 일상적으로 획득될 수 있다. CAR 세포의 유전자 조작을 위한 방법은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20170204372호에 기재되어 있다.

[0939] 일부 실시형태에서 CAR 세포는 기능성 T 세포 수용체(TCR) 및/또는 인간 백혈구 항원(HLA), 예를 들어, HLA 클래스 I 및/또는 HLA 클래스 II의 발현을 제거 또는 감소시키도록 조작된다. 기능성 TCR 및/또는 HLA의 발현이 결핍된 변형된 세포는 예를 들어, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN 및/또는 ZFN을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 적합한 수단을 사용하여 일상적으로 획득될 수 있다.

[0940] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 면역 효과기 기능을 탑재하는 CAR 세포의 능력을 감소시킬 수 있는 분자의 발현

을 제거 또는 감소시키도록 조작된다. 추가 실시형태에서, CAR 세포는 PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타로부터 선택된 분자의 발현을 제거 또는 감소시키도록 조작된다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 상기 분자 중 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 발현을 제거 또는 감소시키도록 조작되었다. 상기 분자 중 하나 이상의 발현이 결핍된 변형된 세포는 예를 들어, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN 및/또는 ZFN을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 적합한 수단을 사용하여 일상적으로 획득될 수 있다.

[0941] 추가 실시형태에서, CAR 세포는 (a) 기능성 TCR 및 HLA; 및 (b) PD1, PDL1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타로부터 선택된 분자 중 하나 이상의 발현을 제거 또는 감소시키도록 조작된다. 추가 실시형태에서, CAR 세포는 상기 분자 중 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 발현을 제거 또는 감소시키도록 조작되었다.

[0942] VIII. 조성물

[0943] 본 명세서에는 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 및 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)를 포함하는 조성물이 기재된다.

[0944] 예를 들어, 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 명세서에 기재된 임의의 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0945] 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 명세서에 기재된 임의의 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0946] 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 명세서에 기재된 임의의 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터의 결합은 제2 AD를 함유하는 표적 세포 또는 복합체 상의 제2 AD를 가교시킨다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 비-자연 발생 스캐폴드로부터 유래된 ADBD를 함유한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 표적 세포에서 발현되지 않는 AD를 함유한다. 일부 실시형태에서 어댑터는 비분비(asecreted) 단백질 상의 AD를 함유한다. 일부 실시형태에서 어댑터는 알파태아단백질 AD를 함유한다. 일부 실시형태에서, 어댑터의 AD는 핵단백질이 아니다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0947] 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 명세서에 기재된 임의의 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0948] 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 명세서에 기재된 임의의 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일

수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

- [0949] 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 D 도메인을 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 명세서에 기재된 임의의 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.
- [0950] 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 D 도메인, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 임의의 어댑터일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.
- [0951] 일 실시형태에서 조성물은 (a) 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포(CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 D 도메인, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함함); 및 (b) (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 제2 D 도메인을 포함하는 어댑터를 포함한다. CAR 세포는 본 명세서에 기재된 임의의 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있고/있거나 어댑터는 본 명세서에 기재된 임의의 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)일 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 제1 또는 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다.
- [0952] 특정 실시형태에서, CAR은 단일-쇄 가변 단편(scFv) ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD) ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 D 도메인을 포함한다.
- [0953] 일부 실시형태에서, CAR은 2개의 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 2개의 ASBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함한다.
- [0954] 일부 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인이다. 추가 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 CD3ζ 1차 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함한다. 추가 실시형태에서, 공자극성 신호전달 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, CAR 세포내 신호전달 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0955] 일부 실시형태에서, CAR은 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38로부터 선택된 항원에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD26에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD30에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD33에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD38에 결합한다. 추가 실시형태에서, CAR은 CD45에 결합한다.
- [0956] 일부 실시형태에서, CAR은 하기로부터 선택된 항원에 결합한다: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1. 추가 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합한다. 추가 실시형태에서, CAR은 CS1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 TACI에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BAFFR에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 HER2에 결합한다.
- [0957] 일부 실시형태에서, CAR은 별개의 표적에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 BCMA 및 CS1에 결합한다. 추가 실시형태에서, CAR은 CD19 및 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22 및 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 PDL1 및 CD123에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45 및 제2 표적에 결합한다. 특정 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 ASBD 및 CS1에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 D 도메인 및 CS1에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합하는 D 도메인 및 CS1에 결합하는 scFv를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CS1에 결합하는 D 도메인 및 BCMA에 결합하는 scFv를 포함한다. 특정 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45 AD에 결합하는 제1 D 도메인 및 제2 AD에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 D 도메인 및 CD123

에 결합하는 scFv를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 ASBD 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다.

[0958] 일부 실시형태에서, 어댑터는 종양 항원의 AD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 종양 항원은 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 종양 항원은 HER2이다.

[0959] 일부 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 D 도메인을 포함한다.

[0960] 일부 실시형태에서, 어댑터는 2개의 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 (a) 동일하거나, (b) 동일한 항원 결정기에 결합하거나, (c) 동일한 항원의 상이한 AD에 결합하거나, (d) 동일한 세포 상의 상이한 항원에 결합하거나, 또는 (d) 상이한 세포 상의 상이한 항원에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 2개의 ASBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 2개의 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 ASBD인 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 D 도메인인 ADBD를 포함한다.

[0961] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38의 군으로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 CD45에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD26에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD30에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD33에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD38에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0962] 일부 실시형태에서, 어댑터는 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CS1에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 HER2에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 TACI에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 BAFFR에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0963] 일부 실시형태에서, 어댑터는 이중특이적이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD 및 CS1에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 인간 CD45 AD 및 제2 AD에 결합한다.

[0964] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증의 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)의 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 AML 종양 세포이다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 CLL 종양 세포이다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 MM 종양 세포이다.

[0965] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 암 세포이다. 추가 실시형태에서, 암 세포는 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 결장직장암, 및 폐암의 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 암 세포는 유방암이다. 일부 실시형태에서, 암 세포는 난소암이다.

[0966] 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 2종의 표적 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 제1 표적 세포 및 제2 표적 세포는 종양 세포이다. 특정 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 동일한 종양 유형을 갖는다. 다른 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 상이한 종양 유형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성

다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수 이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 중앙 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)으로부터 선택된다.

[0967] 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 면역 효과기 세포이다. 추가 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 T 세포이다. 다른 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 표적 세포를 사멸시킨다. 일부 실시형태에서, AD에 대한 어댑터의 결합은 AD를 포함하는 항원의 활성을 차단한다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 인간 CD45 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[0968] 일 실시형태에서, 조성물은 환자, 예를 들어, 인간 환자 내에 존재한다.

[0969] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 표적 세포 및 어댑터 둘 다 상에 존재하는 AD에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR 세포는 어댑터 상에 존재하지만, 표적 세포 상에 존재하지 않는 AD에 결합한다. 일부 실시형태에서, AD는 자연 발생 단백질/분자이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 단백질/분자이다.

IX. 표적 세포를 접촉시키는 것을 포함하는 방법

[0971] 표적 세포를 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 상기에 기재된 바와 같음) 및 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 상기에 기재된 바와 같음) 또는 조성물(예를 들어, 섹션 VIII 및 섹션 XI에 상기에 기재된 바와 같음)과 접촉시키는 단계를 포함하는 사용 방법이 본 명세서에 기재된다.

[0972] 예를 들어, 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, 섹션 VIII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것과 접촉시키는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, 섹션 VIII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것과 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "접촉시키는"은 시험관내에서(예를 들어, 세포 배양물 중에서) 표적 세포를 접촉시키거나 생체내에서(예를 들어, 환자에서) 표적 세포를 접촉시키는 것을 지칭할 수 있다.

[0973] 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함한다.

[0974] 일 실시형태에서, 하나 이상의 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 제1 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함한다.

[0975] 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADB를 포함한다.

[0976] 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADB), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADB를 포함한다.

[0977] 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는

항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0978] 일 실시형태에서, 면역 반응을 하나 이상의 표적 세포에 전달하는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 AD는 제1 표적 세포 상에 존재하고; (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 제2 표적 세포 및 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 항원 결합기 결합 도메인 ADBD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 제1 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0979] 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0980] 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 항원 결정기(AD)는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0981] 일 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 CAR을 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0982] 일 실시형태에서, 하나 이상의 표적 세포를 사멸시키는 방법은 제1 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 제1 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0983] 일 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.

[0984] 일 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 어댑터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 표적 세포를 포함하는 조성물은 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 더 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 AD에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; (b) 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다.

[0985] 일 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

[0986] 일 실시형태에서, 1종 이상의 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 AD는 제1 표적 세포 상에 존재하고; (b) 제1 표적 세포를 포함하는 조성물은 제2 표적 세포 및 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 제1 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD,

(ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.

- [0987] 일 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0988] 일 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 포함하는 조성물을 CAR을 발현하는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 (a) 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; (b) 표적 세포를 포함하는 조성물은 (i) 상기 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD) 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 더 포함하고; (c) CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다.
- [0989] 접촉은 시험관내에서, 생체외에서 또는 생체내에서 일어날 수 있다. 일 실시형태에서, 접촉은 예를 들어, CAR을 발현하는 세포를 제공받은 환자에게 어댑터를 투여한 후에 또는 어댑터를 제공받은 환자에게 CAR을 발현하는 세포를 투여한 후에 환자, 예를 들어, 인간 환자에서 일어난다.
- [0990] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 본 명세서에 기재된 CAR에 의해서 또는 본 명세서에 기재된 어댑터에 의해서 인식되는 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR에 의해서 인식되는 AD 또는 CAR에 의해서 결합되는 어댑터의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다.
- [0991] 특정 실시형태에서, CAR은 단일-쇄 가변 단편(scFv) ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD) ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 D 도메인을 포함한다.
- [0992] 일부 실시형태에서, CAR은 2개의 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 2개의 ASBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함한다.
- [0993] 일부 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인이다. 추가 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 CD3ζ 1차 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함한다. 추가 실시형태에서, 공자극성 신호전달 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, CAR 세포내 신호전달 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0994] 일부 실시형태에서, CAR은 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38로부터 선택된 항원에 결합한다. 추가 실시형태에서, CAR은 CD26에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD30에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD33에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD38에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45에 결합한다.
- [0995] 일부 실시형태에서, CAR은 하기로부터 선택된 항원에 결합한다: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1. 추가 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CS1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 TACI에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BAFFR에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 HER2에 결합한다.
- [0996] 일부 실시형태에서, CAR은 별개의 표적에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 CD19 및 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BCMA 및 CS1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22 및 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 PDL1 및 CD123에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45 및 제2 표적에 결합한다. 특정 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 ASBD 및 CS1에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 D 도메인 및 CS1에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CS1에 결합하는 D 도메인 및 BCMA에 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45 AD에 결합하는 제1 D 도메인 및 제2 AD에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포

합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 ASBD 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다.

- [0997] 일부 실시형태에서, 어댑터는 종양 항원의 AD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 종양 항원은 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38의 군으로부터 선택된다.
- [0998] 일부 실시형태에서, 어댑터는 종양 항원의 AD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 종양 항원은 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택된다.
- [0999] 일부 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 D 도메인을 포함한다.
- [1000] 일부 실시형태에서, 어댑터는 2개의 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 (a) 동일하거나, (b) 동일한 항원 결정기에 결합하거나, (c) 동일한 항원의 상이한 AD에 결합하거나, (d) 동일한 세포 상의 상이한 항원에 결합하거나, 또는 (e) 상이한 세포 상의 상이한 항원에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 2개의 ASBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 2개의 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 ASBD인 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 D 도메인인 ADBD를 포함한다.
- [1001] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38의 군으로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 CD26에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD30에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD38에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD45에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [1002] 일부 실시형태에서, 어댑터는 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CS1에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 HER2에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 TACI에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 BAFFR에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [1003] 일부 실시형태에서, 어댑터는 이중특이적이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD 및 CS1에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 인간 CD45 AD 및 제2 AD에 결합한다.
- [1004] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증의 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)의 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 AML 종양 세포이다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 CLL 종양 세포이다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 MM 종양 세포이다.
- [1005] 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 2종의 표적 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 제1 표적 세포 및 제2 표적 세포는 종양 세포이다. 특정 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 동일한 종양 유형을 갖는다. 다른 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 상이한 종양 유형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 다발성 골수종(MM)이다. 본 명세서에 제공된 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 표적 세포는 암 세포일 수 있다. 본 명세서에 제공된 방법에 따라서 표적화될 수 있는 예시적인 암 세포는 섹션 X 및 섹션 XI에

논의되어 있다.

- [1006] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증의 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 다발성 골수종(MM)이다.
- [1007] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 암 세포이다. 추가 실시형태에서, 암 세포는 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 결장직장암, 및 폐암의 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암 세포는 유방암이다. 일부 실시형태에서, 암 세포는 난소암이다.
- [1008] 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 2종의 표적 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 제1 표적 세포 및 제2 표적 세포는 종양 세포이다. 특정 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 동일한 종양 유형을 갖는다. 다른 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 상이한 종양 유형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 다발성 골수종(MM)이다.
- [1009] 본 명세서에 제공된 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 표적 세포는 면역계의 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 미경험 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 기억 T 세포이다.
- [1010] 본 명세서에 제공된 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 표적 세포는 박테리아 세포(예를 들어, 결핵, 천연두 및 탄저병), 기생충(예를 들어, 말라리아 또는 리슈만편모충증)의 세포, 진균 세포, 곰팡이, 마이코플라스마 또는 바이러스(예를 들어, HIV, b형 간염, 광견병, 니파 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 뇌수막염 또는 CMV)에 감염된 세포일 수 있다.
- [1011] 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 면역 효과기 세포이다. 면역 효과기 세포는 면역 반응, 예를 들어, 면역 효과기 반응의 촉진에 관여되는 세포이다. 면역 효과기 세포의 예는 T 세포(예를 들어, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포), B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포 및 비만 세포 및 골수성-유래 식세포를 포함한다. 면역 효과기 기능 또는 면역 효과기 반응은 표적 세포의 면역 공격을 향상시키거나 촉진시키는 예를 들어, 면역 효과기 세포의 기능 또는 반응이다. 일부 실시형태에서, 면역 효과기 기능 또는 반응은 표적 세포의 성장 또는 증식의 저해 또는 사멸을 촉진시키는 T 또는 NK 세포의 특성을 지칭한다. 예를 들어, 1차 자극 및 공자극은 T 세포의 면역 효과기 기능 또는 반응의 예이다. 특정 실시형태에서, 면역 효과기 기능 또는 반응은 개시된 CAR, 어댑터 및/또는 CAR 및 어댑터 조성물의 작용에 의해서 촉진된다. 이러한 기능 또는 반응은 예를 들어, 증식, 사이토카인 생산, 세포독성도 또는 세포 표면 마커, 예컨대, CD25, CD69 및 CD107a의 하향조절에서 보다 효과적인 CAR 세포를 초래한다.
- [1012] 일부 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 T 세포이다. 다른 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 표적 세포를 사멸시킨다. 일부 실시형태에서, AD에 대한 어댑터의 결합은 AD를 포함하는 항원의 활성을 차단한다.
- [1013] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 표적 세포에 대한 직접 결합 시에 표적 세포를 사멸시킨다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 어댑터에 결합할 때 표적 세포를 사멸시키고, 여기서, 어댑터는 표적 세포에 결합된다(예를 들어, 도 3A 내지 도 3C에 도시된 바와 같음).
- [1014] 일부 실시형태에서, 표적 세포 및/또는 어댑터에 대한 CAR의 결합은 CAR을 발현하는 세포에서 세포내 신호전달을 초래한다.
- [1015] 일부 실시형태에서, 표적 세포 및/또는 어댑터에 대한 CAR의 결합은 탈과립화를 초래한다. 탈과립화는 세포 유형에 따라서, 면역 세포에서 분비성 과립으로부터 항미생물, 세포독성 또는 다른 분자의 방출을 초래할 수 있다. 퍼포린(세포독소를 형성하는 기공) 또는 그랜자임(표적 세포에서 아포토시스를 유도하는 세린 프로테아제)과 같은 분자는 종양 세포(또는 다른 세포 유형) 사멸에서 T 세포 및 NK 세포를 돕는다.

- [1016] 일부 실시형태에서, 표적 세포 및/또는 어댑터에 대한 CAR의 결합은 CAR을 발현하는 세포에 의한 사이토카인 분비를 초래한다. 사이토카인은 예를 들어, 인터페론 감마(IFN γ)일 수 있다.
- [1017] 일부 실시형태에서, 표적 세포 및/또는 어댑터에 대한 CAR의 결합은 CAR을 발현하는 세포의 증식을 초래한다.
- [1018] **X. 치료 용도**
- [1019] 본 명세서에는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법 및/또는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법이 기재되며, 이 방법은 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 및/또는 본 명세서에 기재된 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 본 명세서에서는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법이 기재되며, 이 방법은 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 및/또는 본 명세서에 기재된 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 혈액암 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 및/또는 본 명세서에 기재된 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1020] 일 실시형태에서, 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 혈액암을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고, CAR은 (i) 표적 세포 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고, CAR은 (i) 상기 제1 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. CAR을 발현하는 세포를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 CAR(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음)을 발현하는 세포 중 임의의 것일 수 있다. CAR을 발현하는 세포를 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR에 의해서 결합되는 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.
- [1021] 일 실시형태에서, 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 혈액암을 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것으로 치료되었을 수 있다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법의 일부 실시형태에서, 환자는 어댑터(CAR을 발현하는 세포에 더하

여)로 이전에 치료되었다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터 및 환자에게 이전에 투여된 어댑터는 (예를 들어, 동일하거나 상이한 표적 세포 상의) 상이한 AD에 결합한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 어댑터에 의해서 결합되는 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[1022] 일 실시형태에서, 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 혈액암을 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법의 일부 실시형태에서, 환자는 어댑터(CAR을 발현하는 세포에 더하여)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터 및 환자에 의해서 포함되는 어댑터는 (예를 들어, 동일하거나 상이한 표적 세포 상의) 상이한 AD에 결합한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 어댑터에 의해서 결합되는 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[1023] 일 실시형태에서, 환자에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구 고갈을 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응의 치료를 재지시하는 방법은 환자에게 어댑터를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 혈액암의 치료를 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애의 치료를 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 CAR을 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법에서, 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것으로 치료되었을 수 있다. 일 실시형태에서, 환자는 CAR을 발현하는 세포를 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 표적 세포 상의 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 제2 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법에서, 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법에서, 어댑터는 약제학적으로

허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 어댑터에 의해서 결합되는 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[1024]

일 실시형태에서, 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 혈액암을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고, 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며, CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 (i) 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며, CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; 환자는 (i) 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터로 치료되었고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것으로 치료되었을 수 있다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 어댑터에 의해서 결합되는 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[1025]

일 실시형태에서, 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 혈액암을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고, 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하고, CAR은 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 (i) 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하며, CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; 환자는 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; 환자는 (i) 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하는 어댑터를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것을 포함할 수 있다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 어댑터에 의해서 결합되는 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

- [1026] 일 실시형태에서, 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구를 고갈시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 혈액암을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD 및 제2 AD는 표적 세포 상에 존재하고, 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하고, 어댑터는 (i) 표적 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 어댑터는 (i) 제1 AD 및 (ii) 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하며, CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; 어댑터는 (i) 상기 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 표적 세포 상에 존재하고; 어댑터는 (i) 표적 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있다. CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포 및 어댑터는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포 및 어댑터는 단일 약제학적으로 허용 가능한 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포 및 어댑터는 별개의 약제학적으로 허용 가능한 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 어댑터에 의해서 결합되는 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.
- [1027] 특정 실시형태에서, CAR은 단일-쇄 가변 단편(scFv) ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 대안적인 스킴 폴드 결합 도메인(ASBD) ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 D 도메인을 포함한다.
- [1028] 일부 실시형태에서, CAR은 2개의 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 2개의 ASBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함한다.
- [1029] 일부 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인이다. 추가 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 CD3ζ 1차 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함한다. 추가 실시형태에서, 공자극성 신호전달 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, CAR 세포내 신호전달 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함한다.
- [1030] 일부 실시형태에서, CAR은 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38로부터 선택된 항원에 결합한다. 추가 실시형태에서, CAR은 CD45에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD26에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD30에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD33에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD38에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45 AD에 결합한다.
- [1031] 일부 실시형태에서, CAR은 하기로부터 선택된 항원에 결합한다: CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1. 추가 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CS1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 TACI에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BAFFR에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 HER2에 결합한다.
- [1032] 일부 실시형태에서, CAR은 별개의 표적에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, CAR은 CD19 및 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BCMA 및 CS1에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22 및 CD123에 결합한다. 다른 실시형태에서, CAR은 PDL1 및 CD123에 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45 및 제

2 표적에 결합한다. 특정 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다. 특정 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 ASBD 및 CS1에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 BCMA에 결합하는 제1 D 도메인 및 CS1에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CS1에 결합하는 D 도메인 및 BCMA에 결합하는 scFv를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD45 AD에 결합하는 제1 D 도메인 및 제2 AD에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR은 CD22에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 ASBD 및 CD123에 결합하는 제2 ASBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 제1 D 도메인 및 CD123에 결합하는 제2 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 PDL1에 결합하는 D 도메인 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CD19에 결합하는 ASBD 및 CD123에 결합하는 scFv를 포함한다.

- [1033] 일부 실시형태에서, 어댑터는 종양 항원의 AD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 종양 항원은 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38의 군으로부터 선택된다.
- [1034] 일부 실시형태에서, 어댑터는 종양 항원의 AD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 종양 항원은 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택된다.
- [1035] 일부 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 D 도메인을 포함한다.
- [1036] 일부 실시형태에서, 어댑터는 2개의 ADBD를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 (a) 동일하거나, (b) 동일한 항원 결정기에 결합하거나, (c) 동일한 항원의 상이한 AD에 결합하거나, (d) 동일한 세포 상의 상이한 항원에 결합하거나, 또는 (e) 상이한 세포 상의 상이한 항원에 결합하는 2개의 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 2개의 ASBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 2개의 D 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 ASBD인 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 scFv인 ADBD 및 D 도메인인 ADBD를 포함한다.
- [1037] 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45, CD26, CD30, CD33 및 CD38의 군으로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 CD26에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD30에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD33에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD38에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD45에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [1038] 일부 실시형태에서, 어댑터는 BCMA, CD123, CD19, CD22, CS1, HER2, TACI, BAFFR 및 PDL1의 군으로부터 선택된 구성원에 결합하는 ADBD를 포함한다. 특정 실시형태에서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CS1에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 TACI에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 BAFFR에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [1039] 일부 실시형태에서, 어댑터는 이중특이적이다. 추가 실시형태에서, 어댑터는 CD19에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 BCMA에 결합하는 ADBD 및 CS1에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 CD22에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 다른 실시형태에서, 어댑터는 PDL1에 결합하는 ADBD 및 CD123에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45 AD에 결합하는 ADBD 및 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [1040] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증의 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)의 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 AML 종양 세포이다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 CLL 종양 세포이다. 일부 실시

형태에서, 종양 세포는 MM 종양 세포이다.

- [1041] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 암 세포이다. 추가 실시형태에서, 암 세포는 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 결장직장암, 및 폐암의 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 암 세포는 유방암이다. 일부 실시형태에서, 암 세포는 난소암이다.
- [1042] 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 2종의 표적 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 표적 세포는 종양 세포이다. 추가 실시형태에서, 제1 표적 세포 및 제2 표적 세포는 종양 세포이다. 특정 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 동일한 종양 유형을 갖는다. 다른 실시형태에서, 제1 종양 세포 및 제2 종양 세포는 상이한 종양 유형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수 이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 종양 세포는 다발성 골수종(MM)이다.
- [1043] 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 면역 효과기 세포이다. 추가 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 T 세포이다. 다른 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 NK 세포이다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포는 표적 세포를 사멸시킨다. 일부 실시형태에서, AD에 대한 어댑터의 결합은 AD를 포함하는 항원의 활성을 차단한다.
- [1044] 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법은 어댑터 및 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 어댑터 및 CAR을 발현하는 세포는 동일한 약제학적 조성물로 또는 상이한 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 어댑터 및 CAR을 발현하는 세포는 상이한 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 어댑터 및 CAR을 발현하는 세포는 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- [1045] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법의 일 실시형태에서, 환자는 암으로 진단되었고, 표적 세포는 암 세포이다. 일 실시형태에서, 암 세포는 전립선암 세포, 유방암 세포, 결장직장암 세포, 폐암 세포, 골육종 세포 또는 교모세포종 세포이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 암을 치료한다.
- [1046] 치료될 수 있는 암은 혈관이 발달되지 않거나 혈관이 아직 실질적으로 발달되지 않은 종양, 뿐만 아니라 혈관 발달된 종양을 포함한다. 암은 비고형 종양(예컨대, 혈액 종양, 예를 들어, 백혈병 및 림프종)을 포함할 수 있거나 고형 종양을 포함할 수 있다. 치료될 암의 유형은 암종, 모세포종 및 육종 및 특정 백혈병 또는 림프구성 악성종양, 양성 및 악성 종양 및 악성종양, 예를 들어, 육종, 암종 및 흑색종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 성인 종양/암 및 소아과 종양/암이 또한 포함된다.
- [1047] 고형 종양, 예컨대, 육종 및 암종의 예는 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종 및 다른 육종, 윤활막종, 증피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장직장 암종, 림프구성 악성종양, 췌장암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 간세포 암종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암, 땀샘 암종, 수질 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 크롬친화성세포종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간세포암, 담관 암종, 융모막암종, 빌름스 종양, 자궁경부 암, 고환 종양, 정상피종, 방광 암종, 흑색종 및 CNS 종양(예컨대, 신경교종(예컨대, 뇌줄기 신경교종 및 혼합 신경교종), 교모세포종(다형성 교모세포종으로도 공지됨) 별아교세포종, CNS 림프종, 배아세포종, 수모세포종, 신경초종 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 속귀신경집종, 핼지교종, 수막종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 뇌 폐전이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고형 종양은 유방암이다. 일부 실시형태에서, 고형 종양은 난소암이다.
- [1048] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 혈액암을 갖는 환자의 치료에 유용하다. 혈액(또는 조혈성)암의 예는 백혈병, 예컨대, 급성 백혈병(예컨대, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 골수아세포, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병), 만성 백혈병(예컨대, 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병), 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(무통성 및 고등급 형태), 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증을 포함한다. 혈액(또는 조혈성)암의 추가 예는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 AML이다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 CLL이다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 MM이다.
- [1049] 일부 실시형태에서, 암은 난치성 암이 재발된 것이다. 일부 실시형태에서, 암은 재발된 암이다. 일부 실시형태

에서, 암은 화학요법 후에 재발되었다. 일부 실시형태에서, 암은 생물학적 작용제로의 치료 후에 재발되었다. 일부 실시형태에서, 생물학적 작용제는 치료 항체 또는 CAR-T 세포이다. 일부 실시형태에서, 암은 난치성 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 화학요법에 대해서 난치성이다. 일부 실시형태에서, 암은 생물학적 작용제로의 치료에 난치성이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 작용제는 치료 항체 또는 CAR-T 세포이다.

[1050] 일부 실시형태에서, 암은 난치성 혈액암이 재발된 것이다. 일부 실시형태에서, 암은 재발된 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 암은 화학요법 후에 재발된 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 암은 생물학적 작용제로의 치료 후에 재발된 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 작용제는 치료 항체 또는 CAR-T 세포이다. 일부 실시형태에서, 암은 자가유래 골수 이식 후에 재발된 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 암은 동종이계 골수 이식 후에 재발된 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 암은 조혈 모세포 이식(HSCT) 후에 재발된 혈액암이다. 일부 실시형태에서, HSCT는 자가유래 HSCT이다. 일부 실시형태에서, 암은 난치성 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 암은 화학요법에 난치성인 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 암은 생물학적 작용제로의 치료에 난치성인 혈액암이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 작용제는 치료 항체 또는 CAR-T 세포이다. 일부 실시형태에서, 혈액암은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 다발성 골수종(MM)이다. 일부 실시형태에서, 혈액암은 AML이다. 일부 실시형태에서, 혈액암은 CLL이다. 일부 실시형태에서, 혈액암은 MM이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 미경험 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 기억 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 골수종 세포이다.

[1051] 일 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 고갈시키는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 상기 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)(예를 들어, AFP p26 또는 이의 변이체)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)(예를 들어, AFP p26 또는 이의 변이체)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것으로 치료되었을 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 AFP p26 또는 이의 변이체에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법의 일부 실시형태에서, 환자는 어댑터(CAR을 발현하는 세포에 더하여)로 이전에 치료되었다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터 및 환자에게 이전에 투여된 어댑터는 (예를 들어, 동일하거나 상이한 다발성 골수종 세포 상의) 상이한 AD에 결합한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터는 CS1에 결합하고, 환자에게 이미 투여된 어댑터는 BCMA에 결합한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터는 BCMA에 결합하고, 환자에게 이미 투여된 어댑터는 CS1에 결합한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 다발성 골수종이 재발되었다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물 작용제, 예를 들어, 항체 또는 CAR-T 세포로의 치료 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CS1 또는 BCMA를 표적으로 하는 항체 또는 CAR-T 세포로 치료된 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다.

[1052] 일 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법은 어댑터를 환자에게

투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 고갈시키는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 포함하고, 여기서 CAR은 상기 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)(예를 들어, AFP p26 또는 이의 변이체)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포를 포함하고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)(예를 들어, AFP p26 또는 이의 변이체)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 AFP p26 또는 이의 변이체에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법의 일부 실시형태에서, 환자는 어댑터(CAR을 발현하는 세포에 더하여)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터 및 환자에 의해서 포함되는 어댑터는 (예를 들어, 동일하거나 상이한 다발성 골수종 세포 상의) 상이한 AD에 결합한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터는 CS1에 결합하고, 환자에 포함된 어댑터는 BCMA에 결합한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터는 BCMA에 결합하고, 환자에 포함된 어댑터는 CS1에 결합한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 다발성 골수종이 재발되었다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물 작용제, 예를 들어, 항체 또는 CAR-T 세포로의 치료 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CS1 또는 BCMA를 표적으로 하는 항체 또는 CAR-T 세포로 치료된 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다.

[1053]

일 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포에 대한 면역 반응을 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포 사멸을 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 림프구 고갈을 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 다발성 골수종의 치료를 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애의 치료를 재지시하는 방법은 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 상기 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 상기 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)(예를 들어, AFP p26 또는 이의 변이체)에 결합하는 ASBD인 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 치료되었고, 여기서 CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)(예를 들어, AFP p26 또는 이의 변이체)에 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하고; 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1 또는 BCMA) 상의 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것으로 치료되었을 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은

CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 AFP p26 또는 이의 변이체에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법의 일부 실시형태에서, 환자는 어댑터(CAR을 발현하는 세포에 더하여)로 이전에 치료되었다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터 및 환자에게 이전에 투여된 어댑터는 (예를 들어, 동일하거나 상이한 다발성 골수종 세포 상의) 상이한 AD에 결합한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터는 CS1에 결합하고, 환자에게 이미 투여된 어댑터는 BCMA에 결합한다. 일부 실시형태에서, 환자에게 투여되는 어댑터는 BCMA에 결합하고, 환자에게 이미 투여된 어댑터는 CS1에 결합한다. 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포 사멸을 재지시하는 방법에서, 어댑터는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 다발성 골수종이 재발되었다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물 작용제, 예를 들어, 항체 또는 CAR-T 세포로의 치료 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CS1 또는 BCMA를 표적으로 하는 항체 또는 CAR-T 세포로 치료된 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다.

[1054]

일 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 고갈시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD(예를 들어, BCMA) 및 제2 AD(예를 들어, CS1)는 다발성 골수종 세포 상에 존재하고, 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며, CAR은 (i) 다발성 골수종 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 (i) 제1 AD(예를 들어, BCMA) 및 (ii) 다발성 골수종 세포 상의 제2 AD(예를 들어, CS1))에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터로 치료되었으며, CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1) 상에 존재하고; 환자는 (i) 상기 다발성 골수종 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD(예를 들어, BCMA)를 포함하는 어댑터로 치료되었고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1) 상에 존재하고; 환자는 (i) 다발성 골수종 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD(예를 들어, BCMA)를 포함하는 어댑터로 치료되었고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종을 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것으로 치료되었을 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 AFP p26 또는 이의 변이체에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 다발성 골수종이 재발되었다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물 작용제, 예를 들어, 항체 또는 CAR-T 세포로의 치료 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CS1 또는 BCMA를 표적으로 하는 항체 또는 CAR-T 세포로 치료된 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다.

[1055]

일 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD(예를 들어, BCMA) 및 제2 AD(예를 들어, CS1)는 다발성 골수종 세포 상에 존재하고, 환자는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하며, CAR은 (i) 다발성 골수종 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 환자는 (i) 제1 AD(예를 들어, BCMA) 및 (ii) 다발성 골수종 세포 상의 제2 AD(예를 들어, CS1))에 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터를 포함하며, CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 다발성 골수종 세포(예를

들어, CS1) 상에 존재하고; 환자는 (i) 상기 다발성 골수종 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD(예를 들어, BCMA)를 포함하는 어댑터를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1) 상에 존재하고; 환자는 (i) 다발성 골수종 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD(예를 들어, BCMA 또는 AFP p26 또는 이의 변이체)를 포함하는 어댑터를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고/있거나 환자는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 AFP p26 또는 이의 변이체에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. CAR을 발현하는 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 다발성 골수종이 재발되었다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물 작용제, 예를 들어, 항체 또는 CAR-T 세포로의 치료 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CS1 또는 BCMA를 표적으로 하는 항체 또는 CAR-T 세포로 치료된 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다.

[1056]

일 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종 세포를 고갈시키는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 환자에서 다발성 골수종을 치료하는 방법은 CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD(예를 들어, BCMA) 및 제2 AD(예를 들어, CS1)는 다발성 골수종 세포 상에 존재하고, 어댑터는 (i) 상기 제1 AD 및 (ii) 다발성 골수종 표적 세포 상의 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함하며, CAR은 (i) 다발성 골수종 세포 또는 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 어댑터는 (i) 제1 AD(예를 들어, BCMA) 및 (ii) 다발성 골수종 세포 상의 제2 AD(예를 들어, CS1)에 결합하는 ADBD를 포함하고, CAR은 (i) 어댑터 상의 상기 제1 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD(예를 들어, CS1)는 다발성 골수종 세포 상에 존재하고; 어댑터는 (i) 상기 다발성 골수종 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD(예를 들어, BCMA)를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ASBD인 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 AD는 다발성 골수종 세포(예를 들어, CS1) 상에 존재하고; 어댑터는 (i) 다발성 골수종 세포 상의 제1 AD에 결합하는 ASBD를 포함하는 ADBD 및 (ii) 제2 AD(예를 들어, BCMA 또는 AFP p26 또는 이의 변이체)를 포함하고; CAR은 (i) 상기 제2 AD에 결합하는 ADBD, (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함한다. CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포는 본 명세서에 기재된 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 섹션 VII 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있고 어댑터는 본 명세서에 기재된 어댑터(예를 들어, 섹션 V 및 섹션 XI에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 CS1, BCMA, 또는 CS1 및 BCMA에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 AFP p26 또는 이의 변이체에 결합하는 ADBD(예를 들어, D 도메인)를 포함한다. CAR을 발현하는 세포 및 어댑터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 다발성 골수종 세포를 사멸시키는 방법에서, CAR을 발현하는 세포 및 어댑터는 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포 및 어댑터는 단일 약제학적으로 허용 가능한 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 세포 및 어댑터는 별개의 약제학적으로 허용 가능한 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 환자는 다발성 골수종이 재발되었다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물 작용제, 예를 들어, 항체 또는 CAR-T 세포로의 치료 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 CS1 또는 BCMA를 표적으로 하는 항체 또는 CAR-T 세포로 치료된 후 재발된 다발성 골수종을 갖는다.

[1057]

일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 종양 성장을 저해하고/하거나 신혈관형성(neovascularization)을 감소시키고/거나, 혈관신생을 감소시키고/거나, 분화를 유도하고/하거나, 종양 부피를 감소시키고/거나 종양의 종양원성을 감소시키는 데 유용하다.

- [1058] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법의 일 실시형태에서, 환자는 면역계의 질환 또는 장애로 진단되었고, 표적 세포는 면역계의 세포이다. 따라서 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 면역계의 질환 또는 장애를 치료한다.
- [1059] 일부 실시형태에서, 면역계의 질환 또는 장애는 자가면역 질환 또는 장애이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 제I형 당뇨병, 전신 경화증, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선, 염증성 장질환(IBD), 크론병, 궤양성 대장염 또는 원형 탈모증이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 제I형 당뇨병이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 전신 경화증이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 다발성 경화증이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 류마티스 관절염이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 염증성 장질환(IBD)이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 크론병이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 궤양성 대장염이다.
- [1060] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법의 일 실시형태에서, 표적 세포는 면역계의 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 미경험 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 기억 T 세포이다.
- [1061] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법의 일 실시형태에서, 환자는 자가면역 질환 또는 장애로 진단되었고, 표적 세포는 CD45 AD를 발현하는 면역계의 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 기억 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RO를 발현한다.
- [1062] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법의 일 실시형태에서, 환자는 감염되었고, 표적 세포는 박테리아 세포(예를 들어, 결핵, 천연두 및 탄저병), 기생충(예를 들어, 말라리아 또는 리슈만편모충증)의 세포, 진균 세포, 곰팡이, 마이코플라즈마 또는 바이러스(예를 들어, HIV, b형 간염, 광견병, 니파 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 뇌수막염 또는 CMV)에 감염된 세포이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 감염을 치료한다.
- [1063] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 골수 이식(BMT) 또는 조혈 모세포 이식(HSCT)을 위해서 환자를 준비시키거나 컨디셔닝하기에 유용하다. 따라서 일부 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 본 명세서에 제공된 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법은 BMT 또는 HSCT를 위해서 대상체를 컨디셔닝한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 HSCT를 위해서 대상체를 컨디셔닝한다. 일부 실시형태에서, HSCT는 자가유래 HSCT이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 환자를 컨디셔닝시키는 방법은 고용량 화학요법 또는 전신 방사선 조사(total body irradiation: TBI)를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 컨디셔닝시키는 방법은 감소된 강도의 화학요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 컨디셔닝시키는 방법은 전신 방사선 조사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 65세 초과이다. 일부 실시형태에서, 환자는 암이다. 일부 실시형태에서, 환자는 혈액학적 암이다. 일부 실시형태에서, 환자는 재발된 혈액학적 암을 갖는다. 일부 실시형태에서, 혈액학적 암은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 다발성 골수종(MM)이다. 일부 실시형태에서, 환자는 자가면역 질환 또는 장애이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 제I형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장질환(IBD), 크론병 또는 궤양성이다.
- [1064] 몇몇 실시형태에서, 어댑터 및/또는 키메라 항원 수용체 세포의 투여는 정맥내, 다른 경로, 예컨대, 동맥내, 근육내, 국소를 통해서 일어나며, 다른 허용 가능한 경로가 주어진 치료 시나리오를 위해서 사용될 수 있다.
- [1065] 또한 본 명세서에 기재된 치료 방법을 실시하기에 유용한 치료 조성물이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 치료 조성물은 활성 성분으로서 내부에 용해되거나 분산된, 본 명세서에 기재된 바와 같은 어댑터의 적어도 1종과 함께 생리학적으로 용인되는 담체를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 치료 조성물은 활성 성분으로서 내부에 용해되거나 분산된, 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR 세포의 적어도 1종과 함께 생리학적으로 용인되는 담체를 함유한다. 바람직한 실시형태에서, 치료 조성물은 치료 목적을 위해서 인간 환자에게 투여될 때 면역원성이 아니다.
- [1066] 내부에 용해되거나 분산된 활성 성분을 함유하는 약리학적 조성물의 제제는 당업계에 널리 공지되어 있다. 전형적으로, 조성물은 액체 용액 또는 현탁액, 수성 또는 비수성으로서 멸균 주사 가능하게 제조된다. 그러나, 사용

전에 액체 중의, 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 제제는 또한 유화될 수 있다. 따라서, 어댑터-함유 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 지연 방출 제형 또는 분말의 형태 또는 다른 조성물 형태를 취할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터 조성물은 생체 내에서의 분포를 보장 또는 최적화하도록 제형된다. 예를 들어, 혈액-뇌 장벽(BBB)이 다수의 고도로 친수성인 화합물을 배제하고, 필요한 경우, 예를 들어, 리포솜 내에 제형화함으로써, BBB를 가로지르는 전달을 증가시키도록 조성물을 제조한다. 리포솜을 제조하는 방법에 대해서는, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호, 제5,374,548호 및 제5,399,331호를 참조하기 바란다. 리포솜은 특정 세포 또는 기관 내로 선택적으로 운송되는 하나 이상의 모이어터를 포함할 수 있고, 따라서 표적화된 약물 전달을 강화한다(예를 들어, 문헌[Ranade, Clin. Pharmacol. 29: 685 (1989)] 참조).

[1067] 어댑터(및/또는 CAR 세포)는 약제학적으로 허용 가능하고, 활성 성분과 상용성이며, 본 명세서에 기재된 치료 방법에서 사용하기에 적합한 양의 다른 활성 성분 및/또는 부형제와 혼합될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 및 이들의 조합물이다. 추가적으로, 필요한 경우, 조성물은 미량의 보조 물질, 예컨대, 습윤화 또는 유화 작용제, pH 완충제, 활성 성분의 유효성을 강화하는 본 명세서에 공지된 다른 보조제 물질을 함유할 수 있다.

[1068] 치료용 어댑터는 본 명세서에서 성분의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 무기산, 예컨대, 염산 또는 인산, 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 타타르산, 만델산 및 당업계에 공지된 다른 약제학적으로 허용 가능한 염으로 형성된 산 부가염(폴리펩타이드의 유리 아미노기로 형성됨)을 포함한다. 또한 유리 카복실기로 형성된 염이 무기 염기, 예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘 또는 수산화철, 및 유기 염기, 예컨대, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 및 당업계에 공지된 무기 염기로부터 유래된 다른 염으로부터 유래될 수 있다.

[1069] 생리학적으로 용인 가능한 담체가 당업계에 공지되어 있다. 액체 담체의 예는 활성 성분 및 물 이외의 물질을 함유하지 않거나 또는 완충제, 예컨대, 생리학적 pH 값의 인산나트륨, 생리식염수 또는 둘 다, 예컨대, 포스페이트-완충 염수를 함유하는 멸균 수성 용액이다. 추가로, 수성 담체는 1종 초과와 완충제 염, 뿐만 아니라 염, 예컨대, 염화나트륨 및 염화칼륨, 텍스트로스, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 다른 용질을 함유할 수 있다.

[1070] 액체 조성물은 물에 추가적으로 및 물을 제외하고 액상을 함유할 수도 있다. 이러한 추가적인 액상의 예는 글리세린, 식물성 오일, 예컨대, 목화씨 오일, 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레이트, 및 물-오일 에멀션이다.

[1071] 일 실시형태에서, 치료 조성물은 전형적으로 전체 치료 조성물의 중량당 적어도 0.1 중량 백분율의 어댑터의 양으로 어댑터를 함유한다. 중량 백분율은 전체 조성물당 어댑터의 중량 기준 비이다. 따라서, 예를 들어, 0.1 중량 백분율은 100그램의 전체 조성물 당 0.1 그램의 어댑터이다.

[1072] 어댑터 함유 치료 조성물은 전형적으로 조성물의 부피당 약 10마이크로그램(μg)/밀리리터(mL) 내지 약 100밀리그램(mg)/ mL 의 활성 성분으로서의 어댑터를 함유하고, 보다 바람직하게는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL (즉, 약 0.1 내지 1중량 백분율)를 함유한다.

[1073] 어댑터의 투여를 위한 투여량 범위는 표적 분자가 매개하는 질환 증상이 호전되는 원하는 효과를 일으키기에 충분히 큰 범위이다. 투여량은 불리한 부작용, 예컨대, 과다점도 증후군, 폐 부종, 울혈성 심부전 및 당업계에 공지된 다른 불리한 부작용 등을 야기하기에 충분히 크지 않아야 한다. 일반적으로, 투여량은 환자의 연령, 상태, 성별 및 질환 정도에 따라 변할 것이고, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 임의의 합병증의 경우, 개별적인 의사에 의해 투여량이 조정될 수 있다.

[1074] 어댑터는 비경구적으로 주사에 의해 또는 점진적인 주입에 의해 시간에 따라서 투여될 수 있다. 전형적으로 전신 투여에 의해 신체 내에서 표적 분자에 접근할 수 있고, 따라서 가장 빈번하게는 치료 조성물의 정맥내 투여에 의해 이를 치료할 수 있지만, 표적화된 조직이 표적 분자를 함유할 가능성이 있는 경우 다른 조직 및 전달 수단이 고려된다. 따라서, 어댑터는 정맥내로, 복막내로, 근육내로, 피하로, 체강내로, 경피로 투여될 수 있고, 연동 수단에 의해 전달될 수 있다. 어댑터는 에어로졸에 의해 기도 및 폐로 전달될 수도 있다.

[1075] 어댑터를 함유하는 치료 조성물은, 예를 들어, 단위 용량의 주사에 의해서와 같이, 통상적으로 정맥 내로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 치료 조성물을 언급할 때 사용되는 경우의 용어 "단위 용량"은 대상체에 대한 단위성 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하고, 각각의 단위는 필요한 희석제, 예를 들어, 담체 또는 비히클과 함께 원하는 치료 효과를 일으키도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다. 구체적인 실시형태에서, 어댑터를 함유하는 치료 조성물은 피하 투여된다.

- [1076] 일부 실시형태에서, 어댑터는 투여 제형과 상용성인 방식 및 치료적 유효량으로 투여된다. 투여되는 양은 치료되는 대상체, 대상체의 시스템이 활성 성분을 이용하는 능력 및 원하는 치료 효과의 정도에 좌우된다. 투여가 요구되는 활성 성분의 정확한 양은 의사의 판단에 좌우되고, 각각의 개체에게 특유하다. 그러나, 전신 응용을 위한 적합한 투여량 범위가 본 명세서에 개시되고, 이는 투여 경로에 좌우된다. 적합한 투여 요법 또한 가변적이지만, 초기 투여에 이어지는 후속 주사 또는 다른 투여에 의한 1시간 이상 간격의 반복 용량이 전형적이다. 대안적으로, 혈액 내의 농도를 생체내 요법에 대해 특정된 범위에서 유지시키는데 충분한 연속적인 정맥내 주입이 고려된다.
- [1077] 어댑터 조성물은 모범 의료 행위지침에 부합하는 방식으로 제형, 투약 및 투여된다. 이러한 맥락에서 고려되는 요인은 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별적인 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 작용체의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의료 종사자에게 공지된 다른 요인을 포함한다. 어댑터의 투여를 위한 투여량 범위는 표적 분자가 매개하는 질환 증상이 호전되는 원하는 효과를 일으키기에 충분히 큰 범위이다. 투여량은 불리한 부작용, 예컨대, 과다점도 증후군, 폐 부종, 울혈성 심부전 및 당업계에 공지된 다른 불리한 부작용 등을 야기하기에 충분히 크지 않아야 한다. 일반적으로, 투여량은 환자의 연령, 상태, 성별 및 질환 정도에 따라 변할 것이고, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 임의의 합병증의 경우, 개별적인 의사에 의해 투여량이 조정될 수 있다.
- [1078] 치료 및 예방 용도에 효과적인 투여 스케줄 및 양, 즉 "투여 요법"은 질환 또는 장애의 원인, 병기 및 중증도, 치료되는 포유동물의 건강, 신체 상태, 연령 및 어댑터의 전달 부위 및 전달 방식을 포함하는 다양한 요인에 좌우될 것이다. 복합체 및 제형의 치료 효능 및 독성을 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약, 약리학 및 독물학 절차에 의해 결정할 수 있다. 이러한 절차로부터 수득된 데이터를 인간 용도를 위한 다양한 투여량을 제형화하는데 마찬가지로 사용할 수 있다. 또한, 치료 지수(즉, 집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량을 집단의 50%에서 치사성인 용량으로 나눈 값(ED50/LD50))을 공지된 절차를 사용하여 쉽게 결정할 수 있다. 바람직하게는 투여량은 독성이 거의 없거나 독성이 없는 ED50을 포함하는 농도 범위 내이고, 사용되는 투여 형태, 환자의 민감도, 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 변할 수 있다.
- [1079] 투여 요법은 당업계에 공지된 약동학 파라미터, 예컨대, 약물 흡수율, 생체이용률, 대사 및 청소를 또한 고려한다(예를 들어, 문헌[Hidalgo-Aragones, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 58: 611-617 (1996); Groning *et al.*, Pharmazie 51: 337-341 (1996); Fotherby, Contraception 54: 59-69 (1996); 및 Johnson *et al.*, J. Pharm. Sci. 84: 1144-1146 (1995)] 포함). 임상이가 치료되는 각각의 대상체에 대해 투여량 체계를 결정하는 것은 충분히 최신식 수준 내에 속한다. 또한, 대상체가 필요로 하고 허용하는 바와 같은 투여량 및 빈도에 따라 어댑터 조성물의 단일 또는 다중 투여를 투여할 수 있다. 예방 및 치료적 치료의 기간은 치료될 특정 질환 또는 상태에 따라 변할 것이다. 일부 질환은 급성 치료가 가능한 반면, 다른 질환은 장기적인 만성 요법을 필요로 한다. 어댑터는 추가 치료제와 연속적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [1080] 일부 실시형태에서, 어댑터는 약 1mg/kg 내지 약 50mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 25mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 20mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 15mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 10mg/kg 또는 약 1mg/kg 내지 약 5mg/kg으로 투여된다.
- [1081] 또 다른 실시형태에서, 어댑터는 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합되어 투여된다.
- [1082] 어댑터, 예컨대, 어댑터 용합 단백질의 치료적 유효량은 생리학적으로 용인 가능한 조성물로 투여될 때 약 0.1 마이크로그램(μg)/밀리리터(ml) 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 바람직하게는 약 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 일반적으로는 약 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 혈장 농도를 달성하기에 충분한 양일 수 있다. 달리 말하면, 투여량은 1일 또는 수 일 동안 매일 1회 이상의 용량의 투여로 약 0.1mg/kg 내지 약 300mg/kg, 바람직하게는 약 0.2mg/kg 내지 약 200mg/kg, 가장 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 20mg/kg에서 달라질 수 있다.
- [1083] 일 실시형태에서, 질환 또는 장애는 면역계의 질환 또는 장애, 예컨대, 염증 또는 자가면역 질환이다.
- [1084] 본 명세서에 제공된 CAR을 발현하는 세포는 단독으로, 또는 희석제 및/또는 다른 성분, 예컨대, 화학치료제, 항체, 사이토카인 또는 세포 집단과 조합하여 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 본 명세서에 제공된 조성물은 바람직하게는 1회 이상으로 투여될 수 있는 정맥내 투여를 위해서 제형화된다.
- [1085] CAR-변형된 T 세포는 또한 포유동물에서 생체의 면역화 및/또는 생체내 요법을 위한 백신의 유형으로서 제공될 수 있다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다.
- [1086] 어댑터 또는 CAR 세포로 치료될 수 있는 암은 혈관이 발달되지 않거나 혈관이 아직 실질적으로 발달되지 않은

종양, 뿐만 아니라 혈관 발달된 종양을 포함한다. 암은 비고형 종양(예컨대, 혈액 종양, 예를 들어, 백혈병 및 림프종)을 포함할 수 있거나 고형 종양을 포함할 수 있다. 어댑터로 치료될 암의 유형은 암종, 모세포종 및 육종 및 특정 백혈병 또는 림프구성 악성종양, 양성 및 악성 종양 및 악성종양, 예를 들어, 육종, 암종 및 흑색종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 성인 종양/암 및 소아과 종양/암이 또한 포함된다.

[1087] 고형 종양, 예컨대, 육종 및 암종의 예는 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종 및 다른 육종, 윤활막종, 증피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장직장 암종, 림프구성 악성종양, 췌장암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 간세포 암종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암, 땀샘 암종, 수질 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 크롬친화성세포종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간세포암, 담관 암종, 융모막암종, 빌름스 종양, 자궁경부 암, 고환 종양, 정상피종, 방광 암종, 흑색종 및 CNS 종양(예컨대, 신경교종(예컨대, 뇌줄기 신경교종 및 혼합 신경교종), 교모세포종(다형성 교모세포종으로도 공지됨) 별아교세포종, CNS 림프종, 배아세포종, 수모세포종, 신경초종 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 속귀신경집종, 뿔지교종, 수막종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 뇌 폐전이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고형 종양은 유방암이다. 일부 실시형태에서, 고형 종양은 난소암이다.

[1088] 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 어댑터 및/또는 CAR 세포는 혈액암을 갖는 환자의 치료에 유용하다. 혈액(또는 조혈성)암의 예는 백혈병, 예컨대, 급성 백혈병(예컨대, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 골수아세포, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병), 만성 백혈병(예컨대, 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병), 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(무통성 및 고등급 형태), 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증을 포함한다. 혈액(또는 조혈성)암의 추가 예는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 AML이다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 CLL이다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 MM이다.

[1089] 일 실시형태에서, 어댑터 및/또는 CAR의 항원 결정기 결합 도메인 부분은 특정 암을 치료하도록 설계된다. 치료될 수 있는 암은 혈관이 발달되지 않거나 혈관이 아직 실질적으로 발달되지 않은 종양, 뿐만 아니라 혈관 발달된 종양을 포함한다. 암은 비고형 종양(예컨대, 혈액 종양, 예를 들어, 백혈병 및 림프종)을 포함할 수 있거나 고형 종양을 포함할 수 있다. CAR로 치료될 암의 유형은 암종, 모세포종 및 육종 및 특정 백혈병 또는 림프구성 악성종양, 양성 및 악성 종양 및 악성종양, 예를 들어, 육종, 암종 및 흑색종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 성인 종양/암 및 소아과 종양/암이 또한 포함된다.

[1090] 혈액(또는 조혈성)암의 예는 백혈병, 예컨대, 급성 백혈병(예컨대, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 골수아세포, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병), 만성 백혈병(예컨대, 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병), 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(무통성 및 고등급 형태), 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증을 포함한다. 혈액(또는 조혈성)암의 추가 예는 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 다발성 골수종(MM)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 AML이다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 CLL이다. 일부 실시형태에서, 혈액(또는 조혈성)암은 MM이다.

[1091] 고형 종양, 예컨대, 육종 및 암종의 예는 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종 및 다른 육종, 윤활막종, 증피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장직장 암종, 림프구성 악성종양, 췌장암, 유방암, 폐암, 난소암, 전립선암, 간세포 암종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암, 땀샘 암종, 수질 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 크롬친화성세포종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간세포암, 담관 암종, 융모막암종, 빌름스 종양, 자궁경부 암, 고환 종양, 정상피종, 방광 암종, 흑색종 및 CNS 종양(예컨대, 신경교종(예컨대, 뇌줄기 신경교종 및 혼합 신경교종), 교모세포종(다형성 교모세포종으로도 공지됨) 별아교세포종, CNS 림프종, 배아세포종, 수모세포종, 신경초종 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 속귀신경집종, 뿔지교종, 수막종, 신경모세포종, 망막모세포종 및 뇌 폐전이를 포함한다.

[1092] 일 실시형태에서, 암 및 장애는 CD19, CD20, CD22 및 ROR1을 표적으로 하는 어댑터 또는 CAR 세포를 사용하여 치료될 수 있다. 구체적인 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 CD22를 표적으로 하고, B-세포 림프종을 치료하는 데 사용된다. 또 다른 실시형태에서 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 CD19

를 표적으로 하고, 프리(pre)-B ALL(소아 적응증), 성인 ALL, 외투 세포 림프종, 미만성 큰 B- 세포 림프종 및 동종이계 골수 이식 후 살비지(salvage)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 암 및 장애를 치료하는데 사용된다. 또 다른 실시형태에서 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 CS1을 표적으로 하고, 다발성 골수종을 치료하는데 사용된다. 또 다른 실시형태에서 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 BCMA를 표적으로 하고, 다발성 골수종을 치료하는데 사용된다. 또 다른 실시형태에서 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 CS1 및 BCMA를 표적으로 하고, 다발성 골수종을 치료하는데 사용된다.

[1093] "B-세포 연관 질환"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 B-세포 면역결핍, 자가면역 질환 및/또는 B-세포와 연관된 과다한/제어되지 않은 세포 증식(림프종 및/또는 백혈병 포함)을 포함한다. 본 명세서에 제공된 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물이 치료적 접근법에 사용될 수 있는 이러한 질환의 예는 전신 홍반 루푸스(SLE), 당뇨병, 류마티스 관절염(RA), 반응성 관절염, 다발성 경화증(MS), 심상성 천포창, 셀리악병, 크론병, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 자가면역 갑상선 질환, X-연관 감마글로불린혈증, 프리-B 급성 림프모구성 백혈병, 전신 홍반 루푸스, 공통 가변성 면역결핍, 만성 림프구성 백혈병, 선택적 IgA 결핍 및/또는 IgG 서브클래스 결핍과 연관된 질환, B 계통 림프종(호지킨 림프종 및/또는 비호지킨 림프종), 흉선종이 동반된 면역결핍, 일시적 저감마글로불린혈증 및/또는 하이퍼-IgM 증후군, 뿐만 아니라 바이러스-매개된 B-세포 질환, 예컨대, EBV 매개된 림프구성 질환, 및 B-세포가 병태생리학에 참여하는 만성 감염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[1094] 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 당업계에 공지된 중피종, 췌장암, 난소암 및 다른 메소텔린-발현 암을 치료하기 위해서 메소텔린을 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 급성 골수성 백혈병 및 당업계에 공지된 다른 CD33/IL3Ra-발현 암을 치료하기 위해서 CD33/IL3Ra를 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암 및 당업계에 공지된 c-Met 발현 암을 치료하기 위해서 c-Met를 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 전립선암 및 당업계에 공지된 다른 PSMA-발현 암을 치료하기 위해서 PSMA를 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 전립선암 및 다른 당업계에 공지된 당지질 F77-발현 암을 치료하기 위해서 당지질 F77을 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 교모세포종 및 당업계에 공지된 EGFRvIII-발현 암을 치료하기 위해서 EGFRvIII을 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 신경모세포종, 흑색종 및 당업계에 공지된 다른 GD2 발현 암을 치료하기 위해서 GD2를 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 골수종, 육종, 흑색종 및 당업계에 공지된 다른 NY-ESO-1-발현 암을 치료하기 위해서 NY-ESO-1을 표적으로 하도록 설계된다. 일 실시형태에서, CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물은 골수종, 육종, 흑색종 및 당업계에 공지된 다른 MAGEA3-발현 암을 치료하기 위해서 MAGEA3를 표적으로 하도록 설계될 수 있다. 그러나, 본 발명은 본 명세서에 개시된 항원 표적 및 질환에만 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 그보다는, 본 발명은 CAR, 어댑터 및/또는 CAR/어댑터 조합물이 질환을 치료하는데 사용될 수 있는, 질환과 연관된 임의의 항원 표적을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[1095] 바람직한 실시형태에서, CAR은 T 세포에서 발현되고, CAR을 발현하는 숙주 세포를 암 세포가 표면에 종양 항원을 발현하는 암 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 여기서 어댑터는 표적 항원에 특이적으로 결합한다. 어댑터 및 CAR이 결합하는 예시적인 표적 항원 결정기는 BCMA, CS1, CD19, CD123, TSLPR 및 CD267을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, CAR은 T 세포에서 발현되고, CAR을 발현하는 숙주 세포를 종양 세포가 표면에 BCMA 및/또는 CS1을 발현하는 다발성 골수종 환자에게 투여하는 것을 포함하는 다발성 골수종을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 어댑터는 BCMA, CS1 또는 BCMA 및 CS1에 특이적으로 결합한다.

[1096] 어댑터, CAR 세포 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물을 함유하는 키트를 비롯한, 제조 물품이 본 명세서에 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상에 있거나 용기와 연관된 표지 또는 포장 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알 또는 주사기를 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 본 개시내용의 하나 이상의 어댑터, CAR 세포, 어댑터를 암호화하는 핵산 및/또는 벡터 또는 숙주 세포를 보유한다. 표지 또는 포장 삽입물은 어댑터, CAR 세포 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물을 환자에게 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 이러한 키트는 어댑터, CAR 세포 및/또는 CAR/어댑터 조성물의 치료 응용을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 용도를 갖는다.

[1097] **XI. 추가 조성물 및 이의 사용 방법**

- [1098] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기를 제공한다:
- [1099] [1.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [1100] a) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및
- [1101] b) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [1102] 조작된 세포는 시험관내 검정에서 CD45 AD 발현 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 조작된 세포는 CD45 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 면역 효과기 세포;
- [1103] [2.] [1]에 있어서, 면역 반응은 CD45 AD 발현 세포를 사멸시키는, 조작된 세포;
- [1104] [3.] [1] 또는 [2]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼이 아니라, 인간 CD45R0 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1105] [4.] [1] 또는 [2]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 아이소폼이 아니라, 인간 CD45RA 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1106] [5.] [1] 또는 [2]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 및 CD45RABC 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1107] [6.] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체와 경쟁하는, 조작된 세포;
- [1108] [7.] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체와 경쟁하는, 조작된 세포;
- [1109] [8.] [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 인간 CD45 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서 결실, 삽입 또는 치환인, 조작된 세포;
- [1110] [9.] [8]에 있어서, 유전자 변형은 인간 CD45의 발현을 제거하는 결실, 삽입 또는 치환인, 조작된 세포;
- [1111] [10.] [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 CD45 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, 인간 CD45의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이되, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 인간 CD45 AD를 포함하지 않는, 조작된 세포;
- [1112] [11.] [10]에 있어서, 동족체는 비-인간 영장류 CD45인, 조작된 세포;
- [1113] [12.] [10]에 있어서, 변이체는 자연 발생인, 조작된 세포;
- [1114] [13.] [10] 또는 [12]에 있어서, 변이체 또는 유도체는 신호를 전달할 수 있는, 조작된 세포;
- [1115] [14.] [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 단일-쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1116] [15.] [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1117] [16.] [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1118] [17.] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개 이상의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1119] [18.] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1120] [19.] [18]에 있어서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1121] [20.] [18]에 있어서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함하는, 조성물;
- [1122] [21.] [18]에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1123] [22.] [18]에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1124] [23.] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1125] [24.] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1126] [25.] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;

- [1127] [26.] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1128] [27.] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1129] [28.] [17] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 ADBD는 AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 또는 CD137의 항원 결정기에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1130] [29.] [17] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 ADBD는 AFP p26 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1131] [30.] [17] 내지 [27] 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 ADBD는 서열번호 841 내지 984로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1132] [31.] [1] 내지 [30] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인인, 조작된 세포;
- [1133] [32.] [1] 내지 [31] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1134] [33.] [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD3 ζ 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1135] [34.] [1] 내지 [33] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함하는, 조작된 세포;
- [1136] [35.] [1] 내지 [34] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1137] [36.] [1] 내지 [34] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1138] [37.] [1] 내지 [36] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 T 세포인, 조작된 세포;
- [1139] [38.] [1] 내지 [36] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 NK 세포인, 조작된 세포;
- [1140] [39.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [1141] [40.] [39]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45R0 또는 인간 CD45RA 아이소폼을 발현하는, 방법;
- [1142] [41.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [1143] [42.] [41]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45R0 또는 인간 CD45RA 아이소폼을 발현하는, 방법;
- [1144] [43.] [39] 내지 [42] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 수행되는, 방법;
- [1145] [44.] [39] 내지 [42] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 수행되는, 방법;
- [1146] [45.] [39] 내지 [42] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체외에서 수행되는, 방법;
- [1147] [46.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1148] [47.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1149] [48.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1150] [49.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;

- [1151] [50.] [49]에 있어서, CD45 AD는 CD45R0 특이적 AD인, 방법;
- [1152] [51.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1153] [52.] [51]에 있어서, CD45 AD는 CD45R0 특이적 AD인, 방법;
- [1154] [53.] [51] 또는 [52]에 있어서, 자가면역 질환 또는 장애는 제I형 당뇨병, 전신 경화증, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선, 염증성 장질환(IBD), 크론병, 궤양성 대장염 또는 원형 탈모증인, 방법;
- [1155] [54.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1156] [55.] [54]에 있어서, 이식은 골수 이식(BMT)인, 방법;
- [1157] [56.] [54]에 있어서, 이식은 조혈 모세포 이식(HSCT)인, 방법;
- [1158] [57.] [54] 내지 [56] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 자가유래 이식인, 방법;
- [1159] [58.] [54] 내지 [56] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 동종이계 이식인, 방법;
- [1160] [59.] [54] 내지 [58] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, 방법;
- [1161] [60.] [54] 내지 [59] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 재발된 혈액암을 갖는, 방법;
- [1162] [61.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1163] [62.] [59] 내지 [61] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발텐스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택되는, 방법;
- [1164] [63.] [59] 내지 [61] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 AML, CLL 또는 다발성 골수종인, 방법;
- [1165] [64.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [1166] a) (1) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및
- [1167] b) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [1168] 제1 AD는 적어도 1종의 인간 CD45 AD가 아니고, 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 CD45 AD 발현 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 여기서 어댑터는 제1 AD 및 적어도 1종의 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 여기서 조작된 세포는 적어도 1종의 인간 CD45 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 효과기 세포;
- [1169] [65.] [64]에 있어서, 면역 반응은 CD45 AD 발현 세포를 사멸시키는, 조작된 세포;
- [1170] [66.] [64] 또는 [65]에 있어서, 적어도 하나의 CD45 AD는 인간 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼이 아니라, 인간 CD45R0 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1171] [67.] [64] 또는 [65]에 있어서, 적어도 하나의 CD45 AD는 인간 CD45R0 아이소폼이 아니라, 인간 CD45RA 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1172] [68.] [64] 또는 [65]에 있어서, 적어도 하나의 CD45 AD는 인간 CD45R0 및 CD45RABC 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1173] [69.] [64] 내지 [68] 중 어느 하나에 있어서, 제2 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체와 경쟁하는, 조작된 세포;
- [1174] [70.] [64] 내지 [68] 중 어느 하나에 있어서, 제2 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체와 경쟁하는, 조작된 세포;
- [1175] [71.] [64] 내지 [70] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 인간 CD45 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단

편에서의 결실, 삽입 또는 치환인, 조작된 세포;

- [1176] [72.] [71]에 있어서, 유전자 변형은 인간 CD45의 발현을 제거하는 결실, 삽입 또는 치환인, 조작된 세포;
- [1177] [73.] [64] 내지 [72] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 CD45 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, 인간 CD45의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이되, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 인간 CD45 AD를 포함하지 않는, 조작된 세포;
- [1178] [74.] [73]에 있어서, 동족체는 비-인간 영장류 CD45인, 조작된 세포;
- [1179] [75.] [73]에 있어서, 변이체는 자연 발생인, 조작된 세포;
- [1180] [76.] [73] 또는 [75]에 있어서, 변이체 또는 유도체는 신호를 전달할 수 있는, 조작된 세포;
- [1181] [77.] [64] 내지 [76] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 단일-쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1182] [78.] [64] 내지 [76] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1183] [79.] [64] 내지 [76] 중 어느 하나에 있어서, ADBD는 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1184] [80.] [64] 내지 [79] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 또는 CD137의 항원 결정기에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1185] [81.] [64] 내지 [79] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP p26 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1186] [82.] [64] 내지 [79] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 서열번호 841 내지 984로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1187] [83.] [64] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개 이상의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1188] [84.] [64] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1189] [85.] [84]에 있어서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1190] [86.] [84]에 있어서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함하는, 조성물;
- [1191] [87.] [84]에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1192] [88.] [84]에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1193] [89.] [64] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1194] [90.] [64] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1195] [91.] [64] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1196] [92.] [64] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1197] [93.] [64] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1198] [94.] [64] 내지 [93] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인인, 조작된 세포;
- [1199] [95.] [64] 내지 [94] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1200] [96.] [64] 내지 [95] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD3ζ 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1201] [97.] [64] 내지 [96] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함하는, 조작된 세포;
- [1202] [98.] [64] 내지 [97] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;

- [1203] [99.] [64] 내지 [97] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1204] [100.] [64] 내지 [99] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 T 세포인, 조작된 세포;
- [1205] [101.] [64] 내지 [99] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 NK 세포인, 조작된 세포;
- [1206] [102.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 CD45를 발현하고, 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [1207] [103.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 표적 세포는 CD45를 발현하고, 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [1208] [104.] [102] 또는 [103]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45R0 또는 인간 CD45RA 아이소폼을 발현하는, 방법;
- [1209] [105.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 암 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 암 세포는 CD45를 발현하고, 어댑터는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [1210] [106.] [102] 내지 [106] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 수행되는, 방법;
- [1211] [107.] [102] 내지 [106] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 수행되는, 방법;
- [1212] [108.] [102] 내지 [106] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체외에서 수행되는, 방법;
- [1213] [109.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서,
- [1214] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1215] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1216] [110.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1217] [111.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1218] [112.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서,
- [1219] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1220] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1221] [113.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1222] [114.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1223] [115.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서,

- [1224] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1225] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1226] [116.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1227] [117.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1228] [118.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서,
- [1229] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1230] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1231] [119.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1232] [120.] 기억 T 세포를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1233] [121.] [118] 내지 [120] 중 어느 하나에 있어서, 인간 CD45 AD는 CD45RO 특이적 AD인, 방법;
- [1234] [122.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서,
- [1235] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1236] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1237] [123.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1238] [124.] 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1239] [125.] [122] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 인간 CD45 AD는 CD45RO 특이적 AD인, 방법;
- [1240] [126.] [124] 내지 [125]에 있어서, 자가면역 질환 또는 장애는 제I형 당뇨병, 전신 경화증, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선, 염증성 장질환(IBD), 크론병, 궤양성 대장염 또는 원형 탈모증인, 방법;
- [1241] [127.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서,
- [1242] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1243] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;

- [1244] [128.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1245] [129.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1246] [130.] [127] 내지 [129] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 골수 이식(BMT)인, 방법;
- [1247] [131.] [127] 내지 [129] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 조혈 모세포 이식(HSCT)인, 방법;
- [1248] [132.] [127] 내지 [131] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 자가유래 이식인, 방법;
- [1249] [133.] [127] 내지 [131] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 동종이계 이식인, 방법;
- [1250] [134.] [127] 내지 [133] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, 방법;
- [1251] [135.] [127] 내지 [133] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 재발된 혈액암을 갖는, 방법;
- [1252] [136.] 혈액암을 치료하는 방법으로서,
- [1253] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1254] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1255] [137.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1256] [138.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [64] 내지 [101] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1257] [139.] [127] 내지 [139] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택되는, 방법;
- [1258] [140.] [127] 내지 [139] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 AML, CLL 또는 다발성 골수종인, 방법;
- [1259] [141.] [64] 내지 [140] 중 어느 하나에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼이 아니라, 인간 CD45R0 아이소폼에 존재하는, 방법;
- [1260] [142.] [64] 내지 [140] 중 어느 하나에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 아이소폼이 아니라, 인간 CD45RA 아이소폼에 존재하는, 방법;
- [1261] [143.] [64] 내지 [140] 중 어느 하나에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 및 CD45RABC 아이소폼에 존재하는, 방법;
- [1262] [144.] [64] 내지 [143] 중 어느 하나에 있어서, 제2 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체와 경쟁하는, 방법;
- [1263] [145.] [64] 내지 [143] 중 어느 하나에 있어서, 제2 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체와 경쟁하는, 방법;
- [1264] [146.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [1265] a) 키메라 항원 수용체(CAR)로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 CAR; 및
- [1266] b) 조작된 세포 상에서 제1 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,

- [1267] 조작된 세포는 제1 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 면역 효과기 세포;
- [1268] [147.] [146]에 있어서, 제1 AD는 인간 CD45 AD인, 조작된 세포;
- [1269] [148.] [146] 또는 [147]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼이 아니라, 인간 CD45R0 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1270] [149.] [146] 또는 [147]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 아이소폼이 아니라, 인간 CD45RA 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1271] [150.] [146] 또는 [147]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 및 CD45RABC 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1272] [151.] [146]에 있어서, 제1 AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 AD인, 조작된 세포;
- [1273] [152.] [146] 내지 [151] 중 어느 하나에 있어서, 2개 이상의 ADBD는 동일한 표적 세포 상에서 발현되는 AD에 결합하는, 조작된 세포;
- [1274] [153.] [146] 내지 [151] 중 어느 하나에 있어서, 2개 이상의 ADBD는 상이한 표적 세포 상에서 발현되는 AD에 결합하는, 조작된 세포;
- [1275] [154.] [146] 내지 [153] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 제1 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환인, 조작된 세포;
- [1276] [155.] [146] 내지 [154] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 제1 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, 제1 AD를 포함하는 폴리펩타이드의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이며, 여기서, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 제1 AD를 포함하지 않는, 조작된 세포;
- [1277] [156.] [155]에 있어서, 동족체는 비-인간 영장류 동족체인, 조작된 세포;
- [1278] [157.] [155]에 있어서, 변이체는 자연 발생인, 조작된 세포;
- [1279] [158.] [155] 또는 [157]에 있어서, 변이체 또는 유도체는 신호를 전달할 수 있는, 조작된 세포;
- [1280] [159.] [146] 내지 [158] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 상이한 표적에 결합하는 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1281] [160.] [146] 내지 [159] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 (a) 동일하거나, (b) 동일한 AD에 결합하거나, (c) 동일한 항원의 상이한 AD에 결합하거나, (d) 동일한 세포 상의 상이한 AD에 결합하거나, 또는 (e) 상이한 세포 상의 상이한 AD에 결합하는 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1282] [161.] [146] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 또는 CD137의 항원 결정기에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1283] [162.] [146] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP p26 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1284] [163.] [146] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 서열번호 841 내지 984로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1285] [164.] [146] 내지 [163] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD19, CD22, CD123, CS1, HER2, BCMA, TACI, BAFFR 및 PDL1로부터 선택된 항원에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1286] [165.] [146] 내지 [163] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 BCMA에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 44 내지 338 및 339로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1287] [166.] [146] 내지 [163] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD123에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 340 내지 772 및 773으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1288] [167.] [146] 내지 [163] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD19에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1030 내지 1058 및 1059로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;

- [1289] [168.] [146] 내지 [163] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD22에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1060 내지 1068 및 1069로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1290] [169.] [146] 내지 [163] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CS1에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 780 내지 794 및 796으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1291] [170.] [146] 내지 [163] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 PDL1에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1010 내지 1016, 1074 내지 1078 및 1079로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1292] [171.] [146] 내지 [170] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1293] [172.] [171]에 있어서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1294] [173.] [171]에 있어서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함하는, 조성물;
- [1295] [174.] [171]에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1296] [175.] [171]에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1297] [176.] [146] 내지 [170] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1298] [177.] [146] 내지 [170] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1299] [178.] [146] 내지 [170] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1300] [179.] [146] 내지 [170] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1301] [180.] [146] 내지 [170] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1302] [181.] [146] 내지 [180] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인인, 조작된 세포;
- [1303] [182.] [146] 내지 [181] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1304] [183.] [146] 내지 [182] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD3 ζ 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1305] [184.] [146] 내지 [183] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함하는, 조작된 세포;
- [1306] [185.] [146] 내지 [184] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1307] [186.] [146] 내지 [184] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1308] [187.] [146] 내지 [186] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 T 세포인, 조작된 세포;
- [1309] [188.] [146] 내지 [186] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 NK 세포인, 조작된 세포;
- [1310] [189.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법;
- [1311] [190.] [189]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [1312] [191.] [189]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45R0 또는 인간 CD45RA 아이소폼을 발현하는, 방법;
- [1313] [192.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법;
- [1314] [193.] [192]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [1315] [194.] [192]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45R0 또는 인간 CD45RA 아이소폼을 발현하는, 방법;
- [1316] [195.] [189] 내지 [194] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 수행되는, 방법;
- [1317] [196.] [189] 내지 [194] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 수행되는, 방법;

- [1318] [197.] [189] 내지 [194] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체외에서 수행되는, 방법;
- [1319] [198.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1320] [199.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1321] [200.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1322] [201.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1323] [202.] [201]에 있어서, 이식은 골수 이식(BMT)인, 방법;
- [1324] [203.] [201]에 있어서, 이식은 조혈 모세포 이식(HSCT)인, 방법;
- [1325] [204.] [201] 내지 [203] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 자가유래 이식인, 방법;
- [1326] [205.] [201] 내지 [203] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 동종이계 이식인, 방법;
- [1327] [206.] [201] 내지 [205] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, 방법;
- [1328] [207.] [201] 내지 [205] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 재발된 혈액암을 갖는, 방법;
- [1329] [208.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1330] [209.] [206] 내지 [208] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택되는, 방법;
- [1331] [210.] [206] 내지 [208] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 AML, CLL 또는 다발성 골수종인, 방법;
- [1332] [211.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [1333] [212.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [1334] [213.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 암 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 암 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는, 방법;
- [1335] [214.] [211] 내지 [213] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 수행되는, 방법;
- [1336] [215.] [211] 내지 [213] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 수행되는, 방법;
- [1337] [216.] [211] 내지 [213] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체외에서 수행되는, 방법;
- [1338] [217.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서,
- [1339] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1340] b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1341] [218.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;

- [1342] [219.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1343] [220.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서,
- [1344] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1345] b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1346] [221.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1347] [222.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터에 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1348] [223.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서,
- [1349] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1350] b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1351] [224.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1352] [225.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1353] [226.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서,
- [1354] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1355] b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1356] [227.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1357] [228.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1358] [229.] [226] 내지 [228] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 골수 이식(BMT)인, 방법;
- [1359] [230.] [226] 내지 [228] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 조혈 모세포 이식(HSCT)인, 방법;
- [1360] [231.] [226] 내지 [230] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 자가유래 이식인, 방법;
- [1361] [232.] [226] 내지 [230] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 동종이계 이식인, 방법;

- [1362] [233.] [226] 내지 [232] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, 방법;
- [1363] [234.] [226] 내지 [232] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 재발된 혈액암을 갖는, 방법;
- [1364] [235.] 혈액암을 치료하는 방법으로서,
- [1365] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1366] b) 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1367] [236.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된, 방법;
- [1368] [237.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 CAR에 의해서 인식되는 AD 및 표적 세포 상의 제2 AD에 결합할 수 있는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [146] 내지 [188] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여된, 방법;
- [1369] [238.] [233] 내지 [237] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택되는, 방법;
- [1370] [239.] [233] 내지 [237] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 AML, CLL 또는 다발성 골수종인, 방법;
- [1371] [240.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [1372] a) 키메라 항원 수용체(CAR)로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 CAR; 및
- [1373] b) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [1374] 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 제2 AD를 발현하는 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 조작된 세포는 제2 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 효과기 세포;
- [1375] [241.] [240]에 있어서, 면역 반응은 제2 AD를 발현하는 세포를 사멸시키는, 조작된 세포;
- [1376] [242.] [240] 또는 [241]에 있어서, 제2 AD는 인간 CD45 AD인, 조작된 세포;
- [1377] [243.] [242]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼이 아니라, 인간 CD45R0 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1378] [244.] [242]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 아이소폼이 아니라, 인간 CD45RA 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1379] [245.] [242]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 및 CD45RABC 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1380] [246.] [240] 또는 [241]에 있어서, 제2 AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 AD인, 조작된 세포;
- [1381] [247.] [240] 내지 [246] 중 어느 하나에 있어서, 제1 AD는 표적 세포 상에 발현되지 않고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 조작된 세포;
- [1382] [248.] [240] 내지 [246] 중 어느 하나에 있어서, 제1 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 조작된 세포;
- [1383] [249.] [240] 내지 [246] 중 어느 하나에 있어서, 제1 AD 및 제2 AD는 동일한 표적 세포 상에서 발현되는, 조작된 세포;
- [1384] [250.] [240] 내지 [246] 중 어느 하나에 있어서, 제1 AD 및 제2 AD는 상이한 표적 세포 상에서 발현되는, 조작된 세포;
- [1385] [251.] [240] 내지 [250] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 제2 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환인, 조작된 세포;

- [1386] [252.] [240] 내지 [250] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 제2 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, 제2 AD를 포함하는 폴리펩타이드의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이며, 여기서, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 제2 AD를 포함하지 않는, 조작된 세포;
- [1387] [253.] [252]에 있어서, 동족체는 비-인간 영장류 동족체인, 조작된 세포;
- [1388] [254.] [252]에 있어서, 변이체는 자연 발생인, 조작된 세포;
- [1389] [255.] [252] 또는 [254]에 있어서, 변이체 또는 유도체는 신호를 전달할 수 있는, 조작된 세포;
- [1390] [256.] [240] 내지 [255] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 단일-쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1391] [257.] [240] 내지 [255] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1392] [258.] [240] 내지 [255] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1393] [259.] [240] 내지 [258] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 또는 CD137의 항원 결정기에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1394] [260.] [240] 내지 [258] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP p26 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1395] [261.] [240] 내지 [258] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 서열번호 841 내지 984로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1396] [262.] [240] 내지 [261] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개 이상의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1397] [263.] [240] 내지 [261] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1398] [264.] [263]에 있어서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1399] [265.] [263]에 있어서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함하는, 조성물;
- [1400] [266.] [263]에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1401] [267.] [263]에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1402] [268.] [240] 내지 [261] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1403] [269.] [240] 내지 [261] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1404] [270.] [240] 내지 [261] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1405] [271.] [240] 내지 [261] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1406] [272.] [240] 내지 [261] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1407] [273.] 조작된 인간 면역 효과기 세포로서,
- [1408] a) 키메라 항원 수용체(CAR)로서, CAR은 (i) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 ADBD를 포함하는 2개 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (ii) 막관통 도메인 및 (iii) 세포내 도메인을 포함하는, 상기 CAR; 및
- [1409] b) 조작된 세포 상에서 제2 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하되,
- [1410] 어댑터와 조합하여 사용되는 조작된 세포는 시험관내 검정에서 제2 AD를 발현하는 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있고, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 조작된 세포는 제2 AD를 발현하지 않는, 조작된 인간 효과기 세포;
- [1411] [274.] [273]에 있어서, 면역 반응은 제2 AD를 발현하는 세포를 사멸시키는, 조작된 세포;

- [1412] [275.] [273] 또는 [274]에 있어서, 제2 AD는 인간 CD45 AD인, 조작된 세포;
- [1413] [276.] [275]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼이 아니라, 인간 CD45R0 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1414] [277.] [275]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 아이소폼이 아니라, 인간 CD45RA 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1415] [278.] [275]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 및 CD45RABC 아이소폼에 존재하는, 조작된 세포;
- [1416] [279.] [273] 또는 [274]에 있어서, 제2 AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38 AD인, 조작된 세포;
- [1417] [280.] [273] 내지 [279] 중 어느 하나에 있어서, 제1 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 조작된 세포;
- [1418] [281.] [273] 내지 [279] 중 어느 하나에 있어서, 제1 AD 및 제2 AD는 동일한 표적 세포 상에서 발현되는, 조작된 세포;
- [1419] [282.] [273] 내지 [279] 중 어느 하나에 있어서, 제1 AD 및 제2 AD는 상이한 표적 세포 상에서 발현되는, 조작된 세포;
- [1420] [283.] [273] 내지 [282] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 제2 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환인, 조작된 세포;
- [1421] [284.] [273] 내지 [282] 중 어느 하나에 있어서, 유전자 변형은 제2 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, 제2 AD를 포함하는 폴리펩타이드의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이며, 여기서, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 제2 AD를 포함하지 않는, 조작된 세포;
- [1422] [285.] [284]에 있어서, 동족체는 비-인간 영장류 동족체인, 조작된 세포;
- [1423] [286.] [284]에 있어서, 변이체는 자연 발생인, 조작된 세포;
- [1424] [287.] [284] 또는 [286]에 있어서, 변이체 또는 유도체는 신호를 전달할 수 있는, 조작된 세포;
- [1425] [288.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 단일-쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1426] [289.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 대안적인 스캐폴드 결합 도메인(ASBD)을 포함하는, 조작된 세포;
- [1427] [290.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1428] [291.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1429] [292.] [291]에 있어서, CAR은 ASBD 및 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1430] [293.] [291]에 있어서, CAR은 D 도메인 및 scFv를 포함하는, 조성물;
- [1431] [294.] [291]에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1432] [295.] [291]에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1433] [296.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 scFv를 포함하는, 조작된 세포;
- [1434] [297.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1435] [298.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 ASBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1436] [299.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 2개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1437] [300.] [273] 내지 [287] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 3, 4 또는 5개의 D 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1438] [301.] [273] 내지 [300] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP, BCMA, CS1, CD123, CD19, CD20, CD22 또는 CD137의 항원 결정기에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1439] [302.] [273] 내지 [300] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 AFP p26 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호

16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;

- [1440] [303.] [273] 내지 [300] 중 어느 하나에 있어서, 제1 ADBD는 서열번호 841 내지 984로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1441] [304.] [273] 내지 [303] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 상이한 표적에 결합하는 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1442] [305.] [273] 내지 [303] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 (a) 동일하거나, (b) 동일한 AD에 결합하거나, (c) 동일한 항원의 상이한 AD에 결합하거나, (d) 동일한 세포 상의 상이한 AD에 결합하거나, 또는 (e) 상이한 세포 상의 상이한 AD에 결합하는 2개의 ADBD를 포함하는, 조작된 세포;
- [1443] [306.] [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD19, CD22, CD123, BCMA, CS1, TACI, BAFFR 및 PDL1로부터 선택된 항원에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1444] [307.] [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 BCMA에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 44 내지 338 및 339로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포 또는 [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CS1에 특이적으로 결합하는, 조작된 세포;
- [1445] [308.] [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD123에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 340 내지 772 및 773으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1446] [309.] [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD19에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1030 내지 1058 및 1059로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1447] [310.] [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CD22에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1060 내지 1068 및 1069로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1448] [311.] [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 CS1에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 780 내지 794 및 795으로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1449] [312.] [273] 내지 [305] 중 어느 하나에 있어서, CAR은 PDL1에 특이적으로 결합하고, 선택적으로 CAR은 서열번호 1010 내지 1016, 1074 내지 1078 및 1079로부터 선택된 서열을 포함하는, 조작된 세포;
- [1450] [313.] [240] 내지 [312] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 신호전달 도메인인, 조작된 세포;
- [1451] [314.] [240] 내지 [313] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1452] [315.] [240] 내지 [314] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD3 ζ 1차 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1453] [316.] [240] 내지 [315] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 공자극성 신호전달 도메인을 더 포함하는, 조작된 세포;
- [1454] [317.] [240] 내지 [316] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 CD28, 41BB, CD27 및 CD134로부터 선택된 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1455] [318.] [240] 내지 [316] 중 어느 하나에 있어서, CAR 세포내 도메인은 41BB 공자극성 신호전달 도메인을 포함하는, 조작된 세포;
- [1456] [319.] [240] 내지 [318] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 T 세포인, 조작된 세포;
- [1457] [320.] [240] 내지 [318] 중 어느 하나에 있어서, 면역 효과기 세포는 NK 세포인, 조작된 세포;
- [1458] [321.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법;
- [1459] [322.] [321]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [1460] [323.] [321]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45R0 또는 인간 CD45RA 아이소폼을 발현하는, 방법;
- [1461] [324.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를

표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법;

- [1462] [325.] [324]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45를 발현하는, 방법;
- [1463] [326.] [324]에 있어서, 표적 세포는 인간 CD45R0 또는 인간 CD45RA 아이소폼을 발현하는, 방법;
- [1464] [327.] [321] 내지 [326] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 수행되는, 방법;
- [1465] [328.] [321] 내지 [326] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 수행되는, 방법;
- [1466] [329.] [321] 내지 [326] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체외에서 수행되는, 방법;
- [1467] [330.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1468] [331.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1469] [332.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1470] [333.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1471] [334.] [333]에 있어서, 이식은 골수 이식(BMT)인, 방법;
- [1472] [335.] [333]에 있어서, 이식은 조혈 모세포 이식(HSCT)인, 방법;
- [1473] [336.] [333] 내지 [335] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 자가유래 이식인, 방법;
- [1474] [337.] [333] 내지 [335] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 동종이계 이식인, 방법;
- [1475] [338.] [333] 내지 [337] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, 방법;
- [1476] [339.] [333] 내지 [337] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 재발된 혈액암을 갖는, 방법;
- [1477] [340.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법;
- [1478] [341.] [338] 내지 [340] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택되는, 방법;
- [1479] [342.] [338] 내지 [340] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 AML, CLL 또는 다발성 골수종인, 방법;
- [1480] [343.] 표적 세포를 사멸시키는 방법으로서, [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1481] [344.] 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법으로서, [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 표적 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1482] [345.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 어댑터 및 암 세포와 접촉시키는 단계를 포함하되, 어댑터는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하고, 제2 AD는 암 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1483] [346.] [343] 내지 [345] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 수행되는, 방법;
- [1484] [347.] [343] 내지 [345] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체내에서 수행되는, 방법;
- [1485] [348.] [343] 내지 [345] 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계는 생체외에서 수행되는, 방법;
- [1486] [349.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서,

- [1487] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1488] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1489] [350.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1490] [351.] 대상체에서 표적 세포에 대한 면역 반응을 지시하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1491] [352.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서,
- [1492] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1493] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1494] [353.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1495] [354.] 대상체에서 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1496] [355.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서,
- [1497] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1498] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 림프구 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1499] [356.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 림프구 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1500] [357.] 림프구를 고갈시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 림프구 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1501] [358.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서,
- [1502] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1503] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 이식과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;

- [1504] [359.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 이식과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1505] [360.] 이식을 위해서 대상체를 컨디셔닝시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 이식과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1506] [361.] [358] 내지 [360] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 골수 이식(BMT)인, 방법;
- [1507] [362.] [358] 내지 [360] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 조혈 모세포 이식(HSCT)인, 방법;
- [1508] [363.] [358] 내지 [362] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 자가유래 이식인, 방법;
- [1509] [364.] [358] 내지 [362] 중 어느 하나에 있어서, 이식은 동종이계 이식인, 방법;
- [1510] [365.] [358] 내지 [364] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 혈액암을 갖는, 방법;
- [1511] [366.] [358] 내지 [364] 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 재발된 혈액암을 갖는, 방법;
- [1512] [367.] 혈액암을 치료하는 방법으로서,
- [1513] a) 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계; 및
- [1514] b) 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 제2 AD는 혈액암과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1515] [368.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여되었고, 제2 AD는 혈액암과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1516] [369.] 혈액암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 제1 AD 및 제2 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터를 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 [240] 내지 [320] 중 어느 하나에 따른 조작된 세포가 투여되었고, 제2 AD는 혈액암과 연관된 표적 세포 상에서 발현되는, 방법;
- [1517] [370.] [358] 내지 [369] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 다혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성 증후군, 모발 세포 백혈병 및 척수형성이상증으로부터 선택되는, 방법;
- [1518] [371.] [358] 내지 [369] 중 어느 하나에 있어서, 혈액암은 AML, CLL 또는 다발성 골수종인, 방법;
- [1519] [372.] 단리된 어댑터 폴리펩타이드로서, (a) 항원 결정기(AD) 및 (b) 하나 이상의 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하되, 적어도 하나의 ADBD는 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하고, [64]에 따른 조작된 세포의 존재 하에서 어댑터를 CD45 AD 발현 표적 세포와 접촉시키는 것은 시험관내 검정에서 표적 세포에 대한 조작된 세포에 의한 면역 반응을 지시할 수 있는, 단리된 어댑터 폴리펩타이드;
- [1520] [373.] [372]에 있어서, 면역 반응은 CD45 AD 발현 세포를 사멸시키는, 어댑터 폴리펩타이드;
- [1521] [374.] [372] 또는 [373]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼이 아니라, 인간 CD45R0 아이소폼에 존재하는, 어댑터 폴리펩타이드;
- [1522] [375.] [372] 또는 [373]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 아이소폼이 아니라, 인간 CD45RA 아이소폼에 존재하는, 어댑터 폴리펩타이드;
- [1523] [376.] [372] 또는 [373]에 있어서, CD45 AD는 인간 CD45R0 및 CD45RABC 아이소폼에 존재하는, 어댑터 폴리펩타이드;
- [1524] [377.] [372] 또는 [373]에 있어서, 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체와 경쟁하는, 어댑터 폴리펩타이드; 또는

- [1525] [378.] [372] 또는 [373]에 있어서, 시험관내 결합 검정에서 CD45 AD에 대한 결합에 대해서 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체와 경쟁하는, 어댑터 폴리펩타이드.
- [1526] 용어 "CD45"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 백혈구 공통 항원(Leukocyte Common Antigen: LCA)으로도 공지되는 단백질 타이로신 포스파타제, 수용체 타입 C(protein tyrosine phosphatase, receptor type C: PTPRC), LY5, B220, L-CA, T200, CD45R, GP180을 지칭한다. 용어 "CD45"는 변이체, 아이소폼, 유사체, 오쏘로그 및 파라로그를 포함한다. CD45는 적혈구 및 혈장 세포를 제외한 모든 조혈 세포의 표면 상에서 발현되는 글리코실화된 타입 I 막관통 단백질, 다양한 아이소폼이다. CD45는 또한 림프종, B-세포 만성 림프구성 백혈병, 모발 세포 백혈병 및 급성 비림프구성 백혈병에서 발현된다. CD45는 가변 CD45 엑손의 대안적인 스플라이싱의 결과로서 다수의 아이소폼에서 발현된다. CD45 유전자는 34개의 엑손을 포함하며, 이 중에서 펩타이드 A를 암호화하는 엑손 4, 펩타이드 B를 암호화하는 엑손 5, 펩타이드 C를 암호화하는 엑손 6은 대안적으로 스플라이싱되어 상이한 아이소폼을 생성시킨다. 펩타이드 A, B 및 C를 포함하는 CD45R 아이소폼이 가장 길다. 펩타이드 A, B 및 C이 결핍된 CD45R0 아이소폼이 가장 짧다. 아이소폼 CD45RA, CD45RB, CD45RC, CD45RAB, CD45RAC 및 CD45RBC는 펩타이드 A, B 및 C의 상응하는 조합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 25개의 아미노산 잔기 N-말단 신호 서열(MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTG, 서열번호 1101)을 포함하는, 인간 CD45RABC의 아미노산 서열은 젠뱅크 수탁 번호 NP_002829.3(서열번호 1102)를 갖는다. 펩타이드 A, B 및 C는 각각 서열번호 1102의 잔기 34 내지 99, 100 내지 146 및 147 내지 194에 상응한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 1101의 25개의 아미노산 잔기 N-말단 신호 서열을 포함하는, 인간 CD45R0의 아미노산 서열은 젠뱅크 수탁 번호 NP_563578.2(서열번호 1103)를 갖는다.
- [1527] CD45RA, CD45R0, CD45RB, CD45RAB, CD45RBC 및 CD45RABC 아이소폼만 인간에서 전통적으로 식별된다. CD45RA는 미경험 T 세포 상에서 발현된다. CD45R0 아이소폼은 활성화된 기억 T 세포, 일부 B 세포 하위세트, 활성화된 단핵구/마크로파지 및 과립구 상에서 발현된다. CD45RB는 주변 B 세포, 미경험 T 세포, 흥선세포 상에서 발현되고, 마크로파지 및 수지상 세포 상에서 약하게 발현되는 220kD 당단백질이다. T 세포가 호라성화되고, 미경험에서 기억 세포로 진전될 때, CD45RB 발현은 하향조절된다. 추가로, 상이한 사이토카인 프로파일을 분비하는 기능적으로 구별되는 CD4⁺ T 세포 하위세트는 CD45RB 강도에 의해서 분리될 수 있다.
- [1528] 상이한 CD45 아이소폼의 세포의 도메인은 항원 결정기의 중첩 세트를 포함한다. CD45 반응성 단클론성 항체는 상이한 아이소폼에 대한 특이성을 기반으로 카테고리화되었다. 항-CD45 항체는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 CD45R0, CD45RB, CD45RAB, CD45RBC 및 CD45RABC 아이소폼에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 항-CD45RA 항체는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 CD45RA, CD45RAB 또는 CD45RABC 아이소폼에 특이적으로 결합하지만, CD45RB 또는 CD45R0에 결합하지 않는 항체를 지칭한다. 항-CD45RA 항체는 4KB5, MB1, KiB3, MT2를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 항-CD45RB 항체는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 CD45RB, CD45RAB, CD45RBC 또는 CD45RABC에 특이적으로 결합하지만 CD45RA 및 CD45R0에 결합하지 않는 항체를 지칭한다. 항-CD45R0 항체는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 CD45R0에 특이적으로 결합하지만, 다른 아이소폼에 결합하지 않는 항체를 지칭한다. CD45R0 특이적 항체는 UCHL1, A6, OPD4를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 CD45 특이적 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)은 CD45R0에 특이적으로 결합하지만, 다른 CD45 아이소폼에 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 CD45 특이적 ADBD는 CD45RA, CD45RAB 및 CD45RABC에 특이적으로 결합하지만, 다른 CD45 아이소폼에 결합하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 CD45 특이적 ADBD는 모든 CD45 아이소폼에 특이적으로 결합한다. CD45의 세포 유형 특이적 글리코실화는 인간 CD45 항원 결정기의 형성에 기여한다. 예를 들어, CD45RB^{MEM55} 항체에 의해서 결합된 항원 결정기의 차별적인 발현은 B 세포 발달 동안 세포 유형 특이적 O-연결된 글리코실화에 의해서 조절된다(문헌[Koethe et al., Journal of Leukocyte Biology, 90(1): 5-19]). UCHL1 항체 및 A6 항체에 의해서 결합되는 항원 결정기의 발현은 또한 CD45R0 아이소폼의 글리코실화에 좌우된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 CD45 특이적 ADBD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 항원 결정기에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 CD45 특이적 ADBD는 인간 CD45RB의 글리코실화 의존적 항원 결정기에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 CD45 특이적 ADBD는 인간 CD45R0의 글리코실화 의존적 항원 결정기에 특이적으로 결합한다.
- [1529] 용어 "비-인간 영장류 CD45"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 인간 CD45의 영장류 오쏘로그를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 비-인간 영장류 CD45는 레서스 CD45이다. 일부 실시형태에서, N-말단 신호 서열을 포함하는 레서스(마카카 물라타(*Macaca mulatta*))의 아미노산 서열 CD45RABC는 젠뱅크 수탁 번호 XP_014976209(서열번호 1104)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 비-인간 영장류 CD45는 시노물거스 CD45이다. 일부 실시형태에서, N-말단

신호 서열을 포함하는 시노몰거스(마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*))의 아미노산 서열 CD45RABC는 젠뱅크 수탁 번호 XP_005540386(서열번호 1105)을 갖는다. 1차 아미노산 서열의 차이로 인해서, 인간 CD45 및 비-인간 영장류 CD45는 상이한 세트의 항원 결정기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 인간 CD45 특이적 ADBD는 비-인간 영장류 CD45에 또한 존재하는 항원 결정기에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 인간 CD45 특이적 ADBD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 항원 결정기에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 인간 CD45 특이적 ADBD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 항원 결정기에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 인간 CD45 특이적 ADBD는 시노몰거스 CD45에 존재하지 않는 항원 결정기에 특이적으로 결합한다.

- [1530] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 내의 그리고/또는 표적 세포 상의) AD는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RA의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RB의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RAB의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RBC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RAC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RABC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45R0의 ECD의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1531] 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프이다.
- [1532] 일부 실시형태에서, AD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 시노몰거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다.
- [1533] 일부 실시형태에서, AD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다.
- [1534] 일부 실시형태에서, AD는 CD26의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1113의 잔기 29 내지 766의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1535] 일부 실시형태에서, AD는 CD30의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1114의 잔기 19-379의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1536] 일부 실시형태에서, AD는 CD33의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1115의 잔기 18-259의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1537] 일부 실시형태에서, AD는 CD38의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1116의 잔기 43-300의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1538] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법의 일부 실시형태에서, ADBD는 면역 효과기 세포의 표면 상에서 발현되는 항

원 결정기에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RA의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RB의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, CD45의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, 레서스 또는 시노몰거스 CD45에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, CD45의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, 레서스 또는 시노몰거스 CD45에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, CD45의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, 레서스 또는 시노몰거스 CD45에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖지만, 각각 레서스 또는 시노몰거스 CD26, CD30, CD33 또는 CD38에 결합하는 능력을 갖지 않는다.

[1539] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RA의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RB의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이고, CD45의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이지만, 레서스 또는 시노몰거스 CD45에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이지만, CD45의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이지만, 레서스 또는 시노몰거스 CD45에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이고, CD45의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이지만, 레서스 또는 시노몰거스 CD45에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이지만, CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 비-인간 영장류 동족체에 결합하는 능력을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기에 결합하는 능력을 갖는 D 도메인-기반 폴리펩타이드이지만, 각각 레서스 또는 시노몰거스 CD26, CD30, CD33 또는 CD38에 결합하는 능력을 갖지 않는다.

[1540] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RA의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RAB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RBC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RAC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RABC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과 아미노산 잔기 또는 모두

를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다.

- [1541] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1542] 일부 실시형태에서, ADBD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 시노물거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45에 특이적으로 결합한다.
- [1543] 일부 실시형태에서, ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1544] 일부 실시형태에서, ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1545] 일부 실시형태에서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하고, 여기서 참조 항체는 UCHL-1, A6 또는 ODP4이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하고, 여기서 참조 항체는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2이다.
- [1546] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD26의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1113의 잔기 29 내지 766의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1547] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD30의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1114의 잔기 19-379의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1548] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD33의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1115의 잔기 18-259의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1549] 일부 실시형태에서, ADBD는 CD38의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1116의 잔기 43-300의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1550] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합한다.
- [1551] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 AD에 대한 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 항체의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 대한 인식 및 특이적 결합을 부여하기에 충분한 항체의 단편을 포함한다.
- [1552] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RA의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RAB의 ECD의 AD

에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RBC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RAC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RABC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다.

- [1553] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv이다.
- [1554] 일부 실시형태에서, ADBD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 시노물거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45에 특이적으로 결합하는 scFv이다.
- [1555] 일부 실시형태에서, ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv이다.
- [1556] 일부 실시형태에서, ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 scFv이다.
- [1557] 일부 실시형태에서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하는 scFv이고, 여기서 참조 항체는 UCHL-1, A6 또는 ODP4이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하는 scFv이고, 여기서 참조 항체는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2이다.
- [1558] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 scFv이다.
- [1559] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 SDAB이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 SDAB이다.
- [1560] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 인간 항체 또는 이의 단편을 포함한다.
- [1561] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 인간화된 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 인간화된 항체 또는 이의 단편을 포함한다.
- [1562] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 ASBD이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간

CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 ASBD이다.

- [1563] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합한다.
- [1564] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합한다.
- [1565] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 어댑터 및/또는 CAR의) ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RA의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RAB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RBC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RAC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RABC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45RO의 ECD의 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다.
- [1566] 일부 실시형태에서, ADBD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다.
- [1567] 일부 실시형태에서, ADBD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 시노물거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다.
- [1568] 일부 실시형태에서, ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다.
- [1569] 일부 실시형태에서, ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합하는 D 도메인이다.
- [1570] 일부 실시형태에서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하는 D 도메인이고, 여기서 참조 항체는 UCHL-1, A6 또는 ODP4이다. 일부 실시형태에서, ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하는 D 도메인이고, 여기서 참조 항체는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2이다.
- [1571] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 D-도메인이다.
- [1572] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 Z-도메인 스캐폴드-기반 결합 도메인이다.

일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 Z-도메인 스캐폴드-기반 결합 도메인이다.

[1573] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 DARPin-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 DARPin-기반 AD 결합 도메인이다.

[1574] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 어드벡틴-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 어드벡틴-기반 AD 결합 도메인이다.

[1575] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 리포칼린-, 어필린- 또는 안티칼린-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 리포칼린-, 어필린- 또는 안티칼린-기반 AD 결합 도메인이다.

[1576] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 아비머 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 아비머 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다.

[1577] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 피노머 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 피노머 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다.

[1578] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 노틴 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 피노머 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다.

[1579] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 쿠니츠 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 쿠니츠 스캐폴드-기반 AD 결합 도메인이다.

[1580] 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 WW 도메인-기반 AD 결합 도메인이다. 일부 실시형태에서, ASBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38에 특이적으로 결합하는 WW 도메인-기반 AD 결합 도메인이다.

[1581] 본 명세서에는 다중-도메인 가용성 어댑터 단백질이 제공된다. 어댑터는 항원 결정기(AD)(예를 들어, 섹션 III에 기재된 바와 같음) 및 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)(예를 들어, 섹션 III에 기재된 바와 같음)을 포함한다. 어댑터는 추가적인 AD, 추가적인 ADBD 및/또는 다른 추가적인 도메인(예를 들어, 섹션 V에 기재된 바와 같음)을 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함한다.

[1582] 일부 실시형태에서, 어댑터는 인간 CD45 AD인 AD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD인 AD를 포함한다.

[1583] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45RA의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45RB의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45RAB의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45RBC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45RAC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45RABC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45RO의 ECD의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산

잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

[1584] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프이다.

[1585] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 시노물거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다.

[1586] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다.

[1587] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 AD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 에피토프이다.

[1588] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45RA의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45RB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45RAB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45RBC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45RAC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45RABC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45RO의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과의 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다.

[1589] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[1590] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 시노물거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45에 특이적으로 결합한다.

- [1591] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1592] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1593] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하고, 여기서 참조 항체는 UCHL-1, A6 또는 ODP4이다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하고, 여기서 참조 항체는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2이다.
- [1594] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1595] 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 항체, 이의 항원-결합 단편, ScFv, 대안적인 스캐폴드 결합 도메인, D 도메인, T 세포 수용체 또는 이의 항원-결합 단편일 수 있다. 일부 실시형태에서, 어댑터 내의 ADBD는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 항체, 이의 항원-결합 단편, ScFv, 대안적인 스캐폴드 결합 도메인, D 도메인, T 세포 수용체 또는 이의 항원-결합 단편일 수 있다.
- [1596] 일부 실시형태에서, 어댑터는 이중특이적이다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45 AD에 결합하는 ADBD 및 제2 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 제1 CD45 AD에 결합하는 ADBD 및 제2 CD45 AD에 결합하는 ADBD를 포함한다.
- [1597] 본 명세서에 제공된 바와 같이, 키메라 항원 수용체(CAR)는 ADBD를 포함하는 세포의 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(예를 들어, 섹션 VI에 기재된 바와 같음)을 포함하는 다중-도메인 단백질이다.
- [1598] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45의 세포의 도메인(ECD)의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45RA의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45RB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45RAB의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45RBC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45RAC의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45R0의 ECD의 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함하는 AD에 특이적으로 결합한다.
- [1599] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1600] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로

결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 시노물거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45에 특이적으로 결합한다.

- [1601] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1602] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 에피토프와 중첩되는 인간 CD45의 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [1603] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하고, 여기서 참조 항체는 UCHL-1, A6 또는 ODP4이다. 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 시험관내 결합 검정에서 인간 CD45에 대한 결합에 대해서 참조 항체와 경쟁하고, 여기서 참조 항체는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2이다.
- [1604] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 CD26의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1113의 잔기 29 내지 766의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1605] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 CD30의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1114의 잔기 19-379의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1606] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 CD33의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1115의 잔기 18-259의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1607] 일부 실시형태에서, CAR 내의 ADBD는 CD38의 AD에 특이적으로 결합한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1116의 잔기 43-300의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과와 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.
- [1608] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 CAR은 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 ABDB를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 CAR은 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 AD에 특이적으로 결합하는 ABDB를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 CAR을 AFP p26 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 16, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122 또는 1123의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드)에 특이적으로 결합하는 ABDB를 포함한다.
- [1609] 본 명세서에 개시된 CAR 세포가 그 자체에 대한 면역 반응(예를 들어, 사멸)을 표적으로 할 가능성을 회피하거나 감소시키기 위해서, CAR 세포는 본 명세서에 기재된 CAR에 의해서 직접적으로 또는 본 명세서에 기재된 어댑터를 통해서 간접적으로 CAR 세포에 의해서 표적화되는 하나 이상의 AD의 발현을 감소 또는 제거하도록 유전자 변형될 수 있다. 예를 들어, 인간 CD45 또는 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 갖는 본 명세서에 개시된 CAR 세포 또는 인간 CD45의 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 포함하는 어댑터와 조합하여 사용하기에 적절한 본 명세서에 개시된 CAR 세포는 ADBD에 의해서 인식되는 인간 CD45 AD의 발현을 감소 또는 제거하도록 조작될 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 인간 면역 효과기 세포이다.
- [1610] 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 본 명세서에 개시된 어댑터에 의해서 결합되는 하나의 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 본 명세서에 개시된 어댑터에 의해서 결합되는 하나 초과와 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CAR 또는 본 명세서에 개시된 어댑터에 의해서 결합되는 하나 초과와 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 하나 초과와 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 초과와 AD는 단일 항원에 의해서 구성된다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 인간 면역 효과기 세포이다.
- [1611] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 유전자 변형이 없는 참조 세포에 비해서 AD의 발현을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD의 발현을 제거한다.
- [1612] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 유전자 변형이 없는 참조 세포에 비해서 AD를 포함하는 폴리펩타이드의 발현

을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD를 포함하는 폴리펩타이드의 발현을 제거한다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다.

[1613] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환이다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD의 발현을 제거하는 AD를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다.

[1614] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 AD를 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, AD를 포함하는 폴리펩타이드의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이며, 여기서, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 AD를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 동족체는 비-인간 영장류 동족체이다. 일부 실시형태에서, 동족체는 레서스 마카크로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 동족체는 시노물거스 원숭이로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 변이체는 자연 발생 변이체이다. 일부 실시형태에서, 변이체는 스플라이스 변이체이다. 일부 실시형태에서, 변이체는 변경된 글리코실화 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 또는 유도체는 신호전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45 AD이다.

[1615] 유전자 변형은 CAR 또는 어댑터가 결합하는 것이 바람직한 임의의 AD, 예를 들어, 섹션 IIa에 기재된 AD 중 임의의 것의 발현을 감소 또는 제거할 수 있다.

[1616] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45 AD의 발현을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45의 세포외 도메인(ECD)의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RA의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RB의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RAB의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RBC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RAC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RABC의 ECD의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 인간 CD45RO의 ECD의 에피토프이다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1106의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1107의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1108의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1109의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1110의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1111의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다. 추가 실시형태에서, AD는 서열번호 1112의 아미노산 잔기 중 5 내지 25개, 5 내지 50개, 5 내지 75개, 5 내지 100개, 5 내지 125개 또는 5 내지 150개의 아미노산 잔기, 150개 초과인 아미노산 잔기 또는 모두를 포함한다.

[1617] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45의 글리코실화 의존적 에피토프인 인간 CD45 AD의 발현을 감소시키거나 제거한다.

[1618] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45 AD의 발현을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, AD는 비-인간 영장류 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 레서스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 시노물거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 에피토프이다.

[1619] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45 AD의 발현을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, AD는 UCHL-1, A6 또는 ODP4 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다. 일부 실시형태에서, AD는 4KB5, MB1, KiB3, 2H4 또는 MT2 항체에 의해서 결합되는 인간 CD45의 에피토프이다.

[1620] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45 AD의 발현을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환이다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 CD45 AD의 발현을 제거하는 인간 CD45를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편에서의 결실, 삽입 또는 치환이다.

- [1621] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45 AD의 발현을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD45를 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, 인간 CD45의 동족체, 변이체, 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이며, 암호화된 동족체, 변이체 또는 유도체는 인간 CD45 AD를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 동족체는 비-인간 영장류 동족체이다. 일부 실시형태에서, 동족체는 레스스 마카크 CD45이다. 일부 실시형태에서, 동족체는 시노몰거스 CD45이다. 일부 실시형태에서, 변이체는 인간 CD45의 자연 발생 변이체이다. 일부 실시형태에서, CD45 변이체는 스플라이스 변이체이다. 일부 실시형태에서, CD45 변이체는 변경된 글리코실화 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체 또는 유도체는 신호전달할 수 있다.
- [1622] 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38, AD의 발현을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 발현을 감소시키거나 제거한다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 발현을 제거한다. 일부 실시형태에서, 유전자 변형은 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38을 암호화하는 유전자 또는 이의 단편의, CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 동족체, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로의 치환이며, 여기서 동족체, 변이체 또는 유도체는 본 명세서에 기재된 CAR 또는 어댑터에 의해서 표적화된 AD를 포함하지 않는다.
- [1623] 제공된 방법을 실시하기에 유용한 유전자 변형을 포함하는 CAR 세포의 생산은 당업계에 공지된 재조합 DNA 기술, 유전자 조작 및 게놈 편집을 위한 다양한 표준 기술을 사용하여 수행될 수 있다. AD의 발현이 결핍된 본 명세서에 기재된 유전자 변형된 CAR 세포는 예를 들어, siRNA, shRNA, CRISPR, TALEN 및/또는 ZFN을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 적합한 수단을 사용하여 일상적으로 획득될 수 있다. CAR 세포의 유전자 조작을 위한 방법은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20170204372호에 기재되어 있다.
- [1624] 표적 세포를 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII에 상기에 기재된 바와 같음) 및 어댑터(예를 들어, 섹션 V에 상기에 기재된 바와 같음) 또는 조성물(예를 들어, 섹션 VIII에 상기에 기재된 바와 같음)과 접촉시키는 단계를 포함하는 사용 방법이 본 명세서에 기재된다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현한다. 일부 실시형태에서 CAR 또는 어댑터는 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 본 명세서에 기재된 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 인간 CD45 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.
- [1625] 예를 들어, 일 실시형태에서, 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법은 표적 세포를 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, 섹션 VIII에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것과 접촉시키는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 표적 세포를 사멸시키는 방법은 표적 세포를 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, 섹션 VIII에 기재된 바와 같음) 중 임의의 것과 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "접촉시키는"은 시험관내에서(예를 들어, 세포 배양물 중에서) 표적 세포를 접촉시키거나 생체내에서(예를 들어, 환자에서) 표적 세포를 접촉시키는 것을 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 본 명세서에 기재된 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 인간 CD45 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현한다.
- [1626] 본 명세서에 제공된 표적 세포를 사멸시키는 방법에서, 표적 세포는 면역계의 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 미경험 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 기억 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45R0를 발현하는 기억 T 세포이다.
- [1627] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45R0를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RA를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RAB를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RAC를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RBC를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RABC를 발현한다. 일부 실시형태에서, CD45는 인간 CD45이다.
- [1628] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법의 일부 실시형태에서, 표적은 인간 CD45의 항원 결정기이다. 일부 실시형태에서, 표적은 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45R0의 항원 결정기이다. 일부 실시형태에서, 표적은 CD45의 비-인간 영장류 동족체에 존재하지 않는 인간 CD45의 항원 결정기이다. 일부 실시형태에서, 표적은 CD45의 비-인간 영장류 동족체에 존재하지 않는 인간 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45R0의 항원 결정기이다. 일부 실시형태에서, 표적은 레스스 또는 시노몰거스 CD45에 존재하지 않는 인간 CD45의 항원 결정기이다. 일부 실시형태에서, 표적은 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기이다. 일부 실시형태에서, 표적은 각각 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 비-인간 영장류 동족체에 존재하지 않는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결

정기이다. 일부 실시형태에서, 표적은 각각 레서스 또는 시노몰거스 CD26, CD30, CD33 또는 CD38에 존재하지 않는 인간 CD26, CD30, CD33 또는 CD38의 항원 결정기이다.

[1629] 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법의 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45R, CD45RA, CD45RB 또는 CD45RO를 발현하는 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD26, CD30, CD33 또는 CD38을 발현하는 세포일 수 있다.

[1630] 본 명세서에는 환자에서 표적 세포에 면역 반응을 전달하는 방법 및/또는 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법이 기재되며, 이 방법은 어댑터(예를 들어, 상기 섹션 V에 기재된 바와 같음) 및/또는 본 명세서에 기재된 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII에 기재된 바와 같음)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 본 명세서에서는 증식성 장애, 암, 자가면역 질환, 감염 또는 동종이식편 거부반응을 치료하는 방법이 기재되며, 이 방법은 어댑터(예를 들어, 섹션 V에 기재된 바와 같음) 및/또는 본 명세서에 기재된 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII에 기재된 바와 같음)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에는 혈액암 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 어댑터(예를 들어, 섹션 V에 기재된 바와 같음) 및/또는 본 명세서에 기재된 CAR 세포(예를 들어, 섹션 VII에 기재된 바와 같음)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현한다. 일부 실시형태에서 CAR 또는 어댑터는 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 본 명세서에 기재된 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CD45 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[1631] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법의 일 실시형태에서, 표적 세포는 면역계의 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 미경험 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 기억 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RO를 발현하는 기억 T 세포이다.

[1632] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RO를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RA를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RAB를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RAC를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RBC를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RABC를 발현한다. 일부 실시형태에서, CD45는 인간 CD45이다.

[1633] 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법의 일 실시형태에서, 환자는 자가면역 질환 또는 장애로 진단되었고, 표적 세포는 CD45 AD를 발현하는 면역계의 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 B 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 기억 T 세포이다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45를 발현한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 CD45RO를 발현한다.

[1634] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 골수 이식(BMT) 또는 조혈 모세포 이식(HSCT)을 위해서 환자를 준비시키거나 컨디셔닝하기에 유용하다. 따라서 일부 실시형태에서, 환자에서 표적 세포를 사멸시키는 방법 또는 본 명세서에 제공된 환자에서 표적 세포 사멸을 재지시하는 방법은 BMT 또는 HSCT를 위해서 대상체를 컨디셔닝한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 HSCT를 위해서 대상체를 컨디셔닝한다. 일부 실시형태에서, HSCT는 자가유래 HSCT이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 환자를 컨디셔닝시키는 방법은 고용량 화학요법 또는 전신 방사선 조사(total body irradiation: TBI)를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 컨디셔닝시키는 방법은 감소된 강도의 화학요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 컨디셔닝시키는 방법은 전신 방사선 조사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 65세 초과이다. 일부 실시형태에서, 환자는 암이다. 일부 실시형태에서, 환자는 혈액학적 암이다. 일부 실시형태에서, 환자는 재발된 혈액학적 암을 갖는다. 일부 실시형태에서, 혈액학적 암은 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL) 또는 다발성 골수종(MM)이다. 일부 실시형태에서, 환자는 자가면역 질환 또는 장애이다. 일부 실시형태에서, 자가면역 질환 또는 장애는 제I형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장질환(IBD), 크론병 또는 궤양성이다.

[1635] HSCT를 위해서 환자를 컨디셔닝시키는 방법의 일 실시형태에서, 환자는 혈액학적 암으로 진단되었고, 표적 세포는 CD45 AD를 발현하는 세포이다. 일부 실시형태에서, 환자는 (i) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD), (2) 막관통 도메인 및 (3) 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포가 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 (i) (1) 인간 CD45 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결

합하는 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)를 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR); 및 (ii) 조작된 세포 상에서 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포가 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 (a) (i) 제1 항원 결정기(AD)에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결정기 결합 도메인(ADBD)을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR) 및 (ii) 조작된 세포 상에서 적어도 1종의 인간 CD45 AD의 발현을 제거하는 유전자 변형을 포함하는 조작된 인간 면역 효과기 세포, 및 (b) 제1 AD 및 인간 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 제2 ADBD를 포함하는 어댑터가 투여된다.

[1636] 어댑터, CAR 세포 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물을 함유하는 키트를 비롯한, 제조 물품이 본 명세서에 제공된다. 제조 물품은 용기 및 용기 상에 있거나 용기와 연관된 표지 또는 포장 삽입물을 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알 또는 주사기를 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대, 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 본 개시내용의 하나 이상의 어댑터, CAR 세포, 어댑터를 암호화하는 핵산 및/또는 벡터 또는 숙주 세포를 보유한다. 표지 또는 포장 삽입물은 어댑터, CAR 세포 및/또는 CAR 세포/어댑터 조성물을 환자에게 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 이러한 키트는 어댑터, CAR 세포 및/또는 CAR/어댑터 조성물의 치료 응용을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 용도를 갖는다. 일부 실시형태에서 CAR은 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, 어댑터는 CD45 AD에 특이적으로 결합하는 ADBD를 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR 세포는 CD45 AD의 발현을 감소 또는 제거하는 유전자 변형을 포함한다.

[1637] 본 발명의 다양한 실시형태를 이제 이에 따른 실험의 설명을 통해서 설명할 것이다. 하기 실시예는 개시된 실시형태의 실시를 용이하게 하기 위해서 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 나머지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예에서, 첨부 도면을 참고한다.

[1638] 실시예

[1639] 실시예 1. 예시적인 D 도메인 및 AD

표 3

예시적인 D-도메인

서열번호	D-도메인 서열	표적	ELISA_평균
44	MGSWYEFQWRLQAIHQRLNALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRAYAAGIRGALQAYRHN	BCMA	9.4868
45	MGSWHEFTWRLIAIQQRLEALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRAYAAGIRHHLQAYRHN	BCMA	17.125
46	MGSWREFAWRLIVAINSRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAASIRDGLQAYRHN	BCMA	9.66
47	MGSWHEFAWRLQAIHQRLNALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAAHIRNGLQAYRHN	BCMA	13.14
48	MGSWNEFAWRLTAIEQRLMALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAAGIRDNLQAYRHN	BCMA	18.28
49	MGSWTEFAWRLQAIHQRLQALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRVYAAKIRISLQAYRHN	BCMA	18.71
50	MGSWIEFAWRLQAIHQRLDALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEDLREYAAHIRDQLQAYRHN	BCMA	18.97
51	MGSWHEFTWRLVIAIQQRQLALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRKFPAKIRYELQAYRHN	BCMA	19.51
52	MGSWHEFTWRLIAIRERLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELREYAAHIRNMLQAYRHN	BCMA	12.99
53	MGSWIEFSWRLIAIQQRQLALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAAGIRQELQAYRHN	BCMA	9.92
54	MGSWVEFSWRLIAIQQRQLALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAAGIRQELQAYRHN	BCMA	19.14
55	MGSWVEFSWRLIAIQQRQLTALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEDLRKYAAGIRGELQAYRHN	BCMA	21.3
56	MGSWVEFAWRLTAIDQRLSALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVENLRFYAAKIRSHLQAYRHN	BCMA	8.43
57	MGSWVEFAWRLIAIQQRQLTALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRLYAAKIRRVLQAYRHN	BCMA	8.9
58	MGSWVEFAWRLTAIHTRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRKYAAGIRKQLQAYRHN	BCMA	6.08
59	MGSWTEFAWRLIAIQQRQLALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRAYAAGIRTRLQAYRHN	BCMA	15.148
60	MGSWTEFAWRLIAIQQRQLSALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRLFAAQIRENLQAYRHN	BCMA	18.04
61	MGSWNEFAWRLIAIQQRQLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAAGIRNDLQAYRHN	BCMA	11.52
62	MGSWTEFAWRLIAIQQRQLMALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAAGIRFHLQAYRHN	BCMA	8.55
63	MGSWTEFMRILDAITYRLVALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRHYAAGIRDSLQAYRHN	BCMA	12.9
64	MGSWTEFMRILDAITYRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRDYAAHIRNLQAYRHN	BCMA	9.87
65	MGSWAEPMDRLDAITYRLWALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELRGYAAHIRSELQAYRHN	BCMA	10.82
66	MGSWIEFQERLDAIFYRLHALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEDLRDAAAIRIRQLQAYRHN	BCMA	18.58
67	MGSWIEFQERLDAIFYRLVALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVENLRDAAAIRIRQLQAYRHN	BCMA	20.02
68	MGSWYEFQSRILDAIFYRLFALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGRGNF EVEELREAAAIRIRQLQAYRHN	BCMA	14.08

[1640]

69	MGSWSEFIDRLDAITYRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVENLRWYAGVIREQLQAYRHN	BCMA	10.18
70	MGSWSEFYDRLVAINQRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEDLRWYAAFIRAQLQAYRHN	BCMA	5.98
71	MGSWSEFYDRLDAIVHRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVENLRWYAAAMIRVRLQAYRHN	BCMA	14.68
72	MGSWSEFQDRLEAITDRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAAMIRVILQAYRHN	BCMA	8.8783
73	MGSWSEFQDRLEAITSORLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRWQAAMIRVTLQAYRHN	BCMA	6.7
74	MGSWSEFQDRLEAISMRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRWQAAYIRVVLQAYRHN	BCMA	4.05
75	MGSWSEFQDRLEAITATRLRALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRWQAAWIRMLQAYRHN	BCMA	18.008
76	MGSWSEFQVRLGATAARLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRWQAAMIRFMLQAYRHN	BCMA	2.11
77	MGSWSEFQVRLQAISWRRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRQAALIRVVLQAYRHN	BCMA	14.23
78	MGSWSEFQDRLEAITSRLRALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRTTAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	2.04
79	MGSWSEFQDRLEAITSRLTALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	8.7071
80	MGSWSEFYTRLAIAINRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYTAAALIRIYLQAYRHN	BCMA	2.66
81	MGSWSEFYTRLDAISSRLRALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYTAAALIRIYLQAYRHN	BCMA	4.31
82	MGSWSEFASRLVAIRQLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	7.99
83	MGSWSEFQDRLEAITYQLNALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	7.72
84	MGSWSEFHNRLSAISORLALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	7.36
85	MGSWSEFEDRLSAISARLALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	4.09
86	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYQAALIRVVLQAYRHN	BCMA	7.62
87	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVFLQAYRHN	BCMA	2.8243
88	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYQAALIRVFLQAYRHN	BCMA	7.12
89	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVFLQAYRHN	BCMA	4.15
90	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVFLQAYRHN	BCMA	5.79
91	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVFLQAYRHN	BCMA	6.34
92	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYSAAALIRVFLQAYRHN	BCMA	6.42
93	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYQAALIRVVLQAYRHN	BCMA	8.85
94	MGSWSEFQDRLEAIFDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYQAALIRVFLQAYRHN	BCMA	8
95	MGSWSEFYDRLKAIAIDRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRTEAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	8.215
96	MGSWSEFEDRLSAIMERLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRYAAALIRVVLQAYRHN	BCMA	10.39

[1641]

97	MGSWVEFEERLAAIATRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRWRAAIIIRVYLQAYRHN	ECMA	16.29
98	MGSWSEFGRRLQAIHSLNALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRYSAIIIRIYLQAYRHN	ECMA	7.585
99	MGSWTEFDRDLGAIYHRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRYQAAIIIRVYLQAYRHN	ECMA	6.7
100	MGSWVEFYHRLAIVRRLSALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRVAAVIRIRLQAYRHN	ECMA	7.8
101	MGSWVEFYDRLEAIRYRLSALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRYIAAIIIRVYLQAYRHN	ECMA	5.636
102	MGSWVEFYDRLEAIRKRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFRAAIIIRIWLQAYRHN	ECMA	9.76
103	MGSWVEFYDRLEAIRIRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRVSAIIIRVWLQAYRHN	ECMA	11.26
104	MGSWSEFDRRLHAISDRQLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRIQAAIIIRVWLQAYRHN	ECMA	6.3725
105	MGSWTEFDRHLEAIVDRLGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRNTAAIIIRVYLQAYRHN	ECMA	18.67
106	MGSWVEFYDRLEAIRRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFAAAIIIRVQLQAYRHN	ECMA	9.08
107	MGSWVEFYDRLEAIRKRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFAAAIIIRVQLQAYRHN	ECMA	6.3
108	MGSWSEFQRLHAIRIRLYALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFEAAIIIRVWLQAYRHN	ECMA	11.615
109	MGSWVEFYDRLEAIGRRLNALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFEAAIIIRVWLQAYRHN	ECMA	4.68
110	MGSWQEFGRRLHAIRHRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFEAAVIRVWLQAYRHN	ECMA	3.315
111	MGSWTEFDRHLEAIVRRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFHAAIIIRIYLQAYRHN	ECMA	9.54
112	MGSWTEFYHRLSAIWRRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFHAAIIIRIYLQAYRHN	ECMA	23.62
113	MGSWNEFQNRRLQAIWRRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFHAAIIRITLQAYRHN	ECMA	9.87
114	MGSWTEFGRRLQAIWRRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFRAAIIIRIYLQAYRHN	ECMA	12.066
115	MGSWNEFGRRLTAIKDRLAALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRFRAAIIIRIWLQAYRHN	ECMA	3.39
116	MGSWVEFYDRLEAIVRRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALPAAAYIRIWLQAYRHN	ECMA	8.96
117	MGSWSEFGRLSAIWRRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALPAAAFIRIWLQAYRHN	ECMA	14.01
118	MGSWTEFYDRLEAIVRRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEELRYNAAIIRIWLQAYRHN	ECMA	4.93
119	MGSWTEFYDRLEAIVRRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEYLTHAAEIRITLQAYRHN	ECMA	8.895
120	MGSWTEFYDRLEAIVRRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEYLTHAAEIRITLQAYRHN	ECMA	3.73
121	MGSWSEFEERLAAIGSRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEYLTHAAEIRITLQAYRHN	ECMA	4.85
122	MGSWTEFYDRLEAIVRRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEYLTHAAEIRITLQAYRHN	ECMA	12.749
123	MGSWQEFYDRLEAIVRRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEGLRSDAAIIRIWLQAYRHN	ECMA	6.47
124	MGSWTEFYDRLEAIVRRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEVLRFMAAGIRGLQAYRHN	ECMA	3.88

[1642]

125	MGSWVEFHYRLKAINDRILVALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEYLRYSAAMIRHKLQAYRHN	BCMA	6.04
126	MGSWTEFHQRLGATHARLGALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEYLRFSAAFIRIKLQAYRHN	BCMA	8.87
127	MGSWTEFQYRLLEAFYRLALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEELRVRAALIRHLLQAYRHN	BCMA	17.31
128	MGSWTEFHARLDATYRLGALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEYLRLVLAHIRISLQAYRHN	BCMA	3.8
129	MGSWVEFGTRLISATYRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEDLRFEAAIIRIMLQAYRHN	BCMA	15.425
130	MGSWVEFTHRLDATYRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEELRHEAAVIREELQAYRHN	BCMA	13.917
131	MGSWVEFHGRILATYVRLFALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVESLRYHAAMIRRNQAYRHN	BCMA	4
132	MGSWVEFDRRLVATYIRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEALRDDAALIRILLQAYRHN	BCMA	8.93
133	MGSWVEFDRRLVATYIRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEKLRVDAATIRETLQAYRHN	BCMA	8
134	MGSWLEFDRRLTATYIRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEALREDAAMIRIMLQAYRHN	BCMA	9.82
135	MGSWTEFDRRLIATYVRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEVLRAAALKIRMLQAYRHN	BCMA	13.72
136	MGSWTEFDRRLIATYVRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVESLRDAADIRQLQAYRHN	BCMA	9.45
137	MGSWVEFDRRLIATYVRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEFLRDAAMIREHLQAYRHN	BCMA	5.77
138	MGSWVEFTHRLIATYVRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEWLRGDAALKIRGLQAYRHN	BCMA	4.06
139	MGSWSEFSTRISATYVRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEYLKAAASIRKLQAYRHN	BCMA	5.35
140	MGSWVEFVYRLGATYVRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEVLDRBAATIRLLQAYRHN	BCMA	10.81
141	MGSWNEFNRRLGATDSRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEILRAHAAIIRSVLQAYRHN	BCMA	4.6967
142	MGSWNEFNRRLGATDSRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEILRARAAMIRSVLQAYRHN	BCMA	3.4936
143	MGSWTEFYQRLLEAFIRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEVLDRKAAALIRIMLQAYRHN	BCMA	6.955
144	MGSWNEFYNR LHAINRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEVLRHAAIIRQALQAYRHN	BCMA	3.004
145	MGSWTEFYGRLSATQDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEWLRGHAAVIRRALQAYRHN	BCMA	3.28
146	MGSWGEFNLRLVATYVRLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEFLRQAANIRALQAYRHN	BCMA	12.81
147	MGSWGEFSRLEAINERLWALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEELRWQAAPIRANLQAYRHN	BCMA	4.26
148	MGSWMEFQGRLPATILRLALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEHLRDKAAVIRWMLQAYRHN	BCMA	8.32
149	MGSWMEFQGRLPATILRLALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEHLRDKAAVIRWMLQAYRHN	BCMA	3.93
150	MGSWTEFQNRILQAILFRLALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVENLRDKAAVIRIMLQAYRHN	BCMA	5.3933
151	MGSWVEFIMRLQAILFRLALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEHLRDSAAVIRIMLQAYRHN	BCMA	23.525
152	MGSWVEFHARLDAILFRLALGGSEAEIAAFESEIQAYKRGKNP EVEHLRQAAVIRIMLQAYRHN	BCMA	13.52

[1643]

153	MGSWMFNVRLRAILRLHALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVELLRDKAA YIRFMLQAYRHN	BCMA	15.59
154	MGSWIEFDTRLAIAVHRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVELLRDKAA YIRVMLQAYRHN	BCMA	12.948
155	MGSWIEFDVRLAAILHRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEGLRDKAA YIRPLLQAYRHN	BCMA	11.877
156	MGSWIEFEDRLIAIKVRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEYLRDQAA YIRFMLQAYRHN	BCMA	17.613
157	MGSWYEFQDRLSAITTRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVELLRDKAA YIRFMLQAYRHN	BCMA	10.085
158	MGSWEEFDRLNAIVVRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEMLRDQAA YIRVMLQAYRHN	BCMA	18.64
159	MGSWVEFEQRLHAIVVRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVENLRDQAA YIRFMLQAYRHN	BCMA	17.747
160	MGSWVEFEWRLAIVVRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEHLRDQAA YIRVMLQAYRHN	BCMA	14.95
161	MGSWVEFEHRLIAIVSRLGALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEHLRDQAA YIRVMLQAYRHN	BCMA	4.55
162	MGSWMEFHRRLAIAITRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVELLRDKAA YIRLLLQAYRHN	BCMA	6.06
163	MGSWMEFEGRLHAIKRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEVLRDQAA YIRLLLQAYRHN	BCMA	7.235
164	MGSWSEFVRLDTIKSRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEVLRDQAA YIRVMLQAYRHN	BCMA	19.66
165	MGSWVEFDERLSAIFKRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEVLRDQAA YIRAILQAYRHN	BCMA	16.94
166	MGSWMEFDERLNAIKRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEFLRQAA YIRMLLQAYRHN	BCMA	9.526
167	MGSWMEFDGRLSAIKRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEHLRDQAA YIRVMLQAYRHN	BCMA	5.4
168	MGSWVEFDGRLQAIARLALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEHLRFRAA YIRWILQAYRHN	BCMA	2.29
169	MGSWVEFDRLIATIHRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEKLYKAA IIRLYLQAYRHN	BCMA	11.82
170	MGSWVEFDNRLYAIVDRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEHLRQAA YIRLILQAYRHN	BCMA	11.717
171	MGSWIEFHQRLNAIFNRLRALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEWLRHAA YIREMLQAYRHN	BCMA	7.3417
172	MGSWNEFRLRLWAITERLALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVECLRAEAAWIRTMLQAYRHN	BCMA	2.8718
173	MGSWYEFWRLLSAISYRLQALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEWLRKEAAEIRSWLQAYRHN	BCMA	14.465
174	MGSWVEFQLRLNAIHWRLIALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEWLRMAAAEIRNELQAYRHN	BCMA	20.59
175	MGSWVEFAHRLAIEWRILALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEELRQYAAAIRNYLQAYRHN	BCMA	9.48
176	MGSWVEFDTRLGAIRNRLGALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEWLRDQAA YIRPLLQAYRHN	BCMA	13.934
177	MGSWVEFWRLTAIRWRLALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEWLRDQAA SIRWVLQAYRHN	BCMA	5.72
178	MGSWVEFDRRLKAIDRLMALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEWLRDQAA IIRNYLQAYRHN	BCMA	6.1625
179	MGSWVEFWERLDAIDNRLGALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEWLRHAA YIRGYLQAYRHN	BCMA	11.42
180	MGSWAEFWDRLDAIDSRLNALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEYLRWAA YIRGYLQAYRHN	BCMA	18.22

[1644]

181	MGSWAEFDRLRLRAIAKRLVALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEMLRLDAAIYIRGVLQAYRHN	BCMA	4.09
182	MGSWSEFWDRILVAIRIRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVAAARIRHWLQAYRHN	BCMA	12.52
183	MGSWSEFWFRLGAIRNRDLALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRDVAAAHIRHWLQAYRHN	BCMA	14.92
184	MGSWSEFNDRLDAIRNRDLALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEWLRQVAAATIRIRLQAYRHN	BCMA	12.59
185	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	5.22
186	MGSWAEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
187	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
188	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
189	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLQYTAIAIRHYLQAYRHN	BCMA	
190	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAAAIRHYLQAYRHN	BCMA	
191	MGSWAEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLQYTAIAIRHYLQAYRHN	BCMA	
192	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLQYTAIAIRHYLQAYRHN	BCMA	
193	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVAAAVIRHRLQAYRHN	BCMA	4.18
194	MGSWVEFWDRILGAIRERLQALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEELRASAAARIALQAYRHN	BCMA	2.07
195	MGSWVEFWDRILGAIRDRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEELRNTAAIYIRFLQAYRHN	BCMA	16.024
196	MGSWSEFWVRILGAIRDRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEALRVTAQQIRHYLQAYRHN	BCMA	23.5
197	MGSWSEFWVRILGAIRERLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAATIRRFQAYRHN	BCMA	7.5567
198	MGSWSEFWARILGAIRERLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAATIRRFQAYRHN	BCMA	
199	MGSWSEFWVRILGAIRERLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAATIRRFQAYRHN	BCMA	
200	MGSWSEFWVRILGAIRERLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAATIRRFQAYRHN	BCMA	
201	MGSWSEFWARILGAIRERLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAATIRRFQAYRHN	BCMA	
202	MGSWSEFWDRILTAIRVRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRVTAATHIRKFLQAYRHN	BCMA	16.14
203	MGSWSEFWTRILNATYERLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRFTAASIRMYLQAYRHN	BCMA	8.42
204	MGSWSEFWDRILAAIRDRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEDLRVVAANKIRVRLQAYRHN	BCMA	12.78
205	MGSWSEFWVRILNATRDRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEDLRHTAAIIRNYLQAYRHN	BCMA	12.53
206	MGSWVEFWNRILGAIDRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEELRRTAALIRQTLQAYRHN	BCMA	19.904
207	MGSWVEFWNRILGAIDRLDALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEKLRHTAAVIRLYLQAYRHN	BCMA	14.55
208	MGSWSEFWERLEATYDRILVALGGSEAEIAAFEREIAAFESSELQAYKRGGNP EVEELRRTAATIRSFQAYRHN	BCMA	18.78

[1645]

209	MGSWEEFDNRLEAIFDRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEELREFAATIRITLQAYRHN	BCMA	3.93
210	MGSWMEFDRLYAIEFRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEKLRRVAAATIRNELQAYRHN	BCMA	11.693
211	MGSWTEFWERLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEKLRSVAAATIRVELQAYRHN	BCMA	12.7
212	MGSWNEFWERLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEKLRTAAATIRNELQAYRHN	BCMA	9.945
213	MGSWYEFWRRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEALRVAAATIRVELQAYRHN	BCMA	14.785
214	MGSWTEFWARLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEHLRVAAATIRVELQAYRHN	BCMA	12.46
215	MGSWHEFDRLYAIEFRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVESLRVAAATIRVELQAYRHN	BCMA	7.3
216	MGSWDEFDRLYAIEFRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRFGAAATIRVELQAYRHN	BCMA	9.2
217	MGSWTEFYHRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRFGAAATIRVELQAYRHN	BCMA	9.6275
218	MGSWVEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRFGAAATIRVELQAYRHN	BCMA	14.072
219	MGSWGEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	7.3533
220	MGSWVEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	5.61
221	MGSWSEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	10.031
222	MGSWGEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	6.17
223	MGSWGEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	4.9533
224	MGSWVEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	5.75
225	MGSWDEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	6.155
226	MGSWVEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	4.12
227	MGSWSEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	8.43
228	MGSWGEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	4.05
229	MGSWIEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	10.73
230	MGSWNEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	6.01
231	MGSWNEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	12.36
232	MGSWGEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	17.09
233	MGSWVEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	5.505
234	MGSWVEFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	14.833
235	MGSWYFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	6.7615
236	MGSWYFDRLYAIEYRLFALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAYKGGNP EVEYLRGYAAATIRVELQAYRHN	BCMA	10.39

237	MGSWYNFHRRLAIKFWLEALGGSEAEALVFEVWIADEFHQIQEYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16.38
238	MGSWDAFKHRLALIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESNLQSYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.98
239	MGSWDGFHRRLAIKFWLEALGGSEAEALHFNWIAEFQRLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	23.62
240	MGSWNGFHRRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16.53
241	MGSWNSFHRRLALIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.24
242	MGSWSDFKYRLAVIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.04
243	MGSWSGFKYRLAVIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.066
244	MGSWYGFYKRLAVIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.05
245	MGSWYGFYKRLAVIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.6333
246	MGSWYGFYKRLALIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.03
247	MGSWSTFKYRLAVIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11.65
248	MGSWHEFKYRLALIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16.19
249	MGSWHFKYRLAHIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	16.33
250	MGSWHGFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6.025
251	MGSWHGFYKRLAVIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5.99
252	MGSWQGFYKRLAVIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.75
253	MGSWSGFKYRLAVIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.975
254	MGSWGYFKYRLAMIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.018
255	MGSWHAFYKRLAMIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11.63
256	MGSWQHFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8.91
257	MGSWNDFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15.133
258	MGSWGAFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.88
259	MGSWYNFKYRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15.91
260	MGSWQGFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11.01
261	MGSWQGFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15.12
262	MGSWAGFYKRLAVIKWYLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.68
263	MGSWTAFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.42
264	MGSWHAFYKRLAIKFWLEALGGSEAEALHFEYIAEFESGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.12

[1647]

265	MGSWANFKYRLALIKWLEALGGSEAEASFEIWIADFEESLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14.288
266	MGSWATFKYRLALIKWLEALGGSEAEADFEYIAGFEEGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15.07
267	MGSWTHFKYRLALIKWLEALGGSEAEAGFEVHIADFEAQLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.2669
268	MGSWNTFKYHLAVIKFMLEALGGSEAEAFPEQWIAEFETVLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.601
269	MGSWTQFKYHLAVIKWYLEALGGSEAEAGFEQWIAEFETVLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21.118
270	MGSWNQFKYRLAVIKFYLEALGGSEAEAFETWIAAFEEQLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.85
271	MGSWNEFKYHLAVIKFYLEALGGSEAEAFETWIAEFETVLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.68
272	MGSWVQFKYHLAVIKFYLEALGGSEAEAFETWIAEFEEVALQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.696
273	MGSWVDFKYHLAVIKFMLEALGGSEAEAFETWIANFEQELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.22
274	MGSWVDFKYHLAVIKWYLEALGGSEAEADFENWIAHFESILQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.43
275	MGSWVEFKYHLAVIKFTLEALGGSEAEADFEEIARFEMILQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6.92
276	MGSWSHFKYHLALIKWYLEALGGSEAEAFETWIAFEHNLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.92
277	MGSWVHFKYHLALIKWYLEALGGSEAEAFETWIAFEFTVLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8.85
278	MGSWQGFKYHLALIKFYLEALGGSEAEAFETHWIAFEHDLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21.2
279	MGSWLSFKHHLALIKWYLEALGGSEAEASFEAWIALFEHQLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6.205
280	MGSWSEFKYKLALIKWYLEALGGSEAEAFEGWIANFETTLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11.288
281	MGSWIEFKYRLAIKIFYLEALGGSEAEAFETHWIADFEVLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14.88
282	MGSWQNFKYHLAMIKWYLEALGGSEAEAFEEFIAQFEINLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.55
283	MGSWYNFKYHLAIKFWLEALGGSEAEADFEHYIADFERNLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8.6264
284	MGSWYQFKYHLAIKFWYLEALGGSEAEAGFENYIATFEQELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18.41
285	MGSWSHFKYHLATIKFYLEALGGSEAEAGFEIWIARFEDELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.34
286	MGSWVGFKAHLAIKFWYLEALGGSEAEAGFEIFIADFEALLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.71
287	MGSWNFKYRLAIKFMLEALGGSEAEAFEDWIAEFETVLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.3895
288	MGSWSNFKYRLAVIKFMLEALGGSEAEAFEDWIADFELHLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.34
289	MGSWTNFKYRLAVIKFMLEALGGSEAEAFEDWIAGFEDLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11.408
290	MGSWTGFKYRLAIKFMLEALGGSEAEAFEQWIADFENELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.89
291	MGSWHNFKYRLAIKFMLEALGGSEAEAFENWIADFEDSLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.59
292	MGSWFAFKHRLAVIKFMLEALGGSEAEAFETHWIAQFEHDLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	11.985

[1648]

293	MGSWYFTHRLAVIKYMLEALGGSEALAF FENWIAQFEHELQTYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3.71
294	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAW FEEWIAEFETVLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	4.54
295	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAN FEIVIAEFVMLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.23
296	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAS FEEQIAEFESVLQAYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6.45
297	MGSWGNFKYRLATIKFHLEALGGSEALAT FEWIANFESMLQNYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	22.7
298	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FERWIAAFEHDLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.23
299	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEQWIAS FEEQLQTYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18.354
300	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEFWIAEFEGLLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17.64
301	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEQWIAEFEMQLDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21.12
302	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FELWIANFEQLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14.01
303	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEWIAHFEMQLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18.403
304	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FETWIAMFEQLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18.15
305	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEIWIAMFEMQLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	19.85
306	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEWIAFTEQLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.28
307	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FETWIAQFEMTLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	21.45
308	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FETWIAEFEGLLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17.58
309	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FETWIANFENHLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	2.84
310	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEEWIAQFEVSLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15.21
311	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEVWIAQFEMALQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15.76
312	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEQWIAFTEQLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17.01
313	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEVWIAFENELQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18.505
314	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FELWIAQFETLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.75
315	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FERYIAEFYELQAYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.44
316	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEGVIALFEWLQTYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	2.03
317	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAD FEWIAWFEGLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.33
318	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAE FEFYIANFEHLQNYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.57
319	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAT FEYVIANFEHLQNYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	2.2
320	MGSWYFTHKLAVIKYMLEALGGSEALAT FEWYIANFEHLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.81

[1649]

321	MGSWTFTEQNLAWIKLHLEALGGSEAEALAFEYIADPFENKLQLYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14.204
322	MGSWREFKYGLAHIKRVLEALGGSEAEALAFEYIATFEQELQYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	14.7
323	MGSWIQFYGLAHIKRTLEALGGSEAEALAFEWYIADFEQQLQYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	8.3567
324	MGSWVEFKHNLAWIKVLEALGGSEAEALAFEYIQAQFEQLQYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	15.83
325	MGSWISFDONLAMIKFLEALGGSEAEALAFEWYIATFEVLQDYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.16
326	MGSWHIFDONLATIKFLEALGGSEAEALAFEWYIATFEELQDYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	3.47
327	MGSWTSFKHGLAGIKRVLEALGGSEAEALAFEWYIQAQFERHLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	9.765
328	MGSWQSFKHALADIKINLEALGGSEAEALAFEYIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	13.719
329	MGSWHTFKHALAQIKGELEALGGSEAEALAFEYIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6.76
330	MGSWTDFTKSLADIKALEALGGSEAEALAFEYIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	18.76
331	MGSWNTFTEGLAEIKRDLEALGGSEAEALAFEYIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	12.327
332	MGSWHTFKDGLAEIKSELEALGGSEAEALAFEYIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.65
333	MGSWQFTEKHLASIKFVLEALGGSEAEALAFEDAIADFEYHLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.58
334	MGSWTVTEKHLASIKFVLEALGGSEAEALAFEDAIADFEYHLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	6.5951
335	MGSWIIFKGYLAHIKHHLEALGGSEAEALAFEYIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	5.18
336	MGSWYLFQSHLAHIKHHLEALGGSEAEALAFEYIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	7.69
337	MGSWYVFTKTLARIKLEALGGSEAEALAFENVIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	4.05
338	MGSWTTIKWRLAHIKHHLEALGGSEAEALAFEYDIATVFEYRLQAYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	17.82
339	MGSWYGFYWLATIKHLEALGGSEAEALAFETELATFELWLQDYRGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	BCMA	10.65
340	MGSWIEFDMRVLAIDDLWALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVESLRYEACLDVWSAAYRHN	CD123	3.2
341	MGSWIEFHERLWAIIDDLWALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVESLRMAASIRHGLQAYRHN	CD123	3.4
342	MGSWFEFYERLWAIIDDLWALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVENLREAAASIRSSLQAYRHN	CD123	6
343	MGSWFEFWRLEAIDDLRFALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVESLRVNAAEIRKELQAYRHN	CD123	4.9
344	MGSWHEFWSRLDAIDDLRFALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVENLRGAAADIRAEALQAYRHN	CD123	3.8
345	MGSWTEFWIRLEAIDDLRFALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVDILRDFAADIRTELQAYRHN	CD123	10.4
346	MGSWHEFWDRLEAIDDLRYALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVEFLREAAAYIRELLQAYRHN	CD123	10.6
347	MGSWEEFWDRLEAIDDLWALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVETLRNEAAEIRMALQAYRHN	CD123	3.1
348	MGSWWEFDDRLEAIDDLRIMALGGSEAEALAFEREIAAFESLQAYRGKGNF EVESLRWAAATIRMEALQAYRHN	CD123	3.5

[1650]

349	MGSWTEFHDRLEAIDDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEYLREAAAQIRWELQAYRHN	CD123	5.8
350	MGSWAEFEDRLWAIEDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEYLREAAAIRFELQAYRHN	CD123	6.2
351	MGSWVEFWRLAIDSRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEWLREAAAIREDLQAYRHN	CD123	3.2
352	MGSWVEFWRLAIESRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEFLREAAAIRWELQAYRHN	CD123	7.7
353	MGSWSEFWRLAIEDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEWLRENAAMIRDELQAYRHN	CD123	4.7
354	MGSWSEFITRLEAIDDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEILREAAAIRQHLQAYRHN	CD123	3.3
355	MGSWSEFETRLEAIYDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVELLRVEAAEIREDLQAYRHN	CD123	3.2
356	MGSWTEFYRLEAIEDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEFLRVEAANIRDMQAYRHN	CD123	7.5
357	MGSWVEFVIRLEAIEDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRVYAADIRHELQAYRHN	CD123	6.4
358	MGSWTEFSIRLEAIYDRVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRTYAANIRHELQAYRHN	CD123	11.9
359	MGSWTEFSIRLEAIYDRVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRTYAAFIRHELQAYRHN	CD123	10.2
360	MGSWTEFVWRLEAIWDRDLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLREDAAVIRHFLQAYRHN	CD123	2.6
361	MGSWVEFHERLEAIEDRLMALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEYLREDAAFIRQLQAYRHN	CD123	3.7
362	MGSWVEFHDRLEAIEDRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEWLREDAAYIRSILQAYRHN	CD123	4.6
363	MGSWTEFYDRLEAIYDRDLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEWLREDAAFIRSWLQAYRHN	CD123	7.5
364	MGSWVEFDQRLEAIYDRLYALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEWLREDAAQIRKWLQAYRHN	CD123	5.1
365	MGSWVEFHDRLEAIEDRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLREYAAQIRWFLQAYRHN	CD123	3.3
366	MGSWEEFAQRLYAIENRLYALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRVYAAQIRVHLQAYRHN	CD123	16.9
367	MGSWDEFANRLDVI FARLGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEELRKNAAQIRDGLQAYRHN	CD123	4.6
368	MGSWDEFYRLEAITEMRLGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEELRHYAAQIRHMLQAYRHN	CD123	7.2
369	MGSWEEFYDRLEAIYNRGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRVYAADIREMLQAYRHN	CD123	18.6
370	MGSWDEFGRRLYAIENQLYALGGEEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
371	MGSWDEFGRRLYAIENQLYALGGTEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
372	MGSWDEFGRRLYAIETQLYALGGEEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
373	MGSWDEFGRRLYAIENQLYALGGEEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
374	MGSWDEFGRRLYAIENQLYALGGEEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
375	MGSWDEFGRRLYAIENQLYALGGEEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEKLRIIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
376	MGSWDEFGRRLYAIENQLYALGGGEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEKLREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	

[1651]

377	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
378	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
379	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
380	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
381	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
382	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEALREIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
383	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRTEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
384	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
385	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	5.8
386	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
387	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
388	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRSNLQAYRHN	CD123	
389	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
390	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
391	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRETIAAVIRENLQAYRHN	CD123	
392	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
393	MGSWDEFGRRLYAIEWQLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEALRKEAAVIRENLQAYRHN	CD123	
394	MGSWDEFQRLIAIEERLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRTEAAVIRKYLQAYRHN	CD123	5.9
395	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEHLRQGAADVIRDDLQAYRHN	CD123	5.2
396	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRDEAAEIREFLQAYRHN	CD123	2.3
397	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRDEAAEIREHLQAYRHN	CD123	10.5
398	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRDYAAVIREDLQAYRHN	CD123	2.3
399	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRDYAAVIREDLQAYRHN	CD123	2.5
400	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRDYAAVIREDLQAYRHN	CD123	9.4
401	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRDYAAVIREDLQAYRHN	CD123	8.4
402	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRDYAAVIREDLQAYRHN	CD123	4.2
403	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRDYAAVIREDLQAYRHN	CD123	9.7
404	MGSWVEFDQRLGAIWDLVALGGTEAELAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRDYAAVIREDLQAYRHN	CD123	5.8

[1652]

405	MGSWDEFVDRILWAIEERLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEELRQAAIIREALQAYRHN	CD123	6
406	MGSWDEFHYRLGAIEDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEMLRQIAAEIREFLQAYRHN	CD123	6.9
407	MGSWDEFTRLDAINERLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEMLRYEAAEIRHMLQAYRHN	CD123	2.9
408	MGSWDEFNRDLDAIGERLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEILRHQAAEIRWFLQAYRHN	CD123	2.9
409	MGSWDEFWGRDLDAIEERLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEMLRDEAAEIRGQLQAYRHN	CD123	5.4
410	MGSWDEFWDRLWAIDYRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEALRDEAAWIREELQAYRHN	CD123	2.6
411	MGSWDEFVDRILWAIDERLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEFLRTWAAWIREDLQAYRHN	CD123	2.2
412	MGSWDEFWDRLEAIEERLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEELRDEAAIIRDDLQAYRHN	CD123	10.2
413	MGSWDEFEDRLDAITYQLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEWLRDEAAWIRSDLQAYRHN	CD123	5.5
414	MGSWDEFHDLWAIDE RLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEILREAAADIRDLQAYRHN	CD123	2.5
415	MGSWDEFEDRLWAIDNRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEELRVHAAADIRDDLQAYRHN	CD123	4.9
416	MGSWDEFQDRLWAIDNRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEELRHHAAWIRWELQAYRHN	CD123	2.2
417	MGSWDEFERLFAIDERLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEALRVLAAADIREELQAYRHN	CD123	5
418	MGSWDEFERLDAIDTRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEVLRNDAAADIREPLQAYRHN	CD123	6.8
419	MGSWDEFERLEAIDMLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEVLRDDAAVIRDDLQAYRHN	CD123	4.2
420	MGSWLEFMRDLWAIDERLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVELLRMAAAADIRDDLQAYRHN	CD123	5.1
421	MGSWTEFYNRDLAIDQLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEMLREYAAADIRDDLQAYRHN	CD123	2.3
422	MGSWWEIFWRLEATEQLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEVLRRAAADIRDDLQAYRHN	CD123	4
423	MGSWSEFYDRILWAIEERLFGGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEYLRYAAEIREELQAYRHN	CD123	17
424	MGSWSEFEDRLWAIDQLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEWLRVAAADIRWELQAYRHN	CD123	4.2
425	MGSWTEFWERLWAIDERLFGGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEWLRVAAEIRSELQAYRHN	CD123	4
426	MGSWWEEFERLWAIDYRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEMLRSWAAEIRALLQAYRHN	CD123	4.1
427	MGSWWEFENRLWAIEERLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEMLRNYAAEIRWELQAYRHN	CD123	5.6
428	MGSWVEFEERLWAIDERLFGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEWLRDWAADIRWWLQAYRHN	CD123	4.1
429	MGSWVEFEERLEAIEERLFGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEWLRDDAAANIRHWLQAYRHN	CD123	2.8
430	MGSWWEEFERLWAIDSRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEWLRSEAAWIRWELQAYRHN	CD123	2.2
431	MGSWSEFEHRLEAIESRLFGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEDLRSEAAWIREQLQAYRHN	CD123	7.6
432	MGSWWEEFWERLDAIEWRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYKRGKNP EVEELRSTAAADIRRYLQAYRHN	CD123	2.4

[1653]

433	MGSWFEGWRLEATESRLKALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEELRHAANIRAYLQAYRHN	CD123	4.9
434	MGSWQEFMTRLDAITYNRLTLGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRQSAANIRSELQAYRHN	CD123	13.7
435	MGSWSEFNNRLDAIYERLTALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRHSAANIRRELQAYRHN	CD123	13.7
436	MGSWSEFNNRLDAIYERLTALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRHSAALIRRELQAYRHN	CD123	11.4
437	MGSWIEFNNRLDAIYERLVALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRKVAANIRRELQAYRHN	CD123	11.4
438	MGSWYEFHHRLDIAYERLLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRSSAANIRRELQAYRHN	CD123	11.9
439	MGSWYEFHHRLDIAYERLVALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRSSAANIREELQAYRHN	CD123	15.3
440	MGSWTEFYVRLDAIYERLDALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRMVAANIRTELQAYRHN	CD123	16
441	MGSWTEFYVRLDAIYERLDALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRQVAANIRRELQAYRHN	CD123	14.4
442	MGSWVEFHMRLDAIYERLDALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRATAANIRVELQAYRHN	CD123	9.1
443	MGSWVEFAIRLDIAYERLHALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEYLRVMAANIRTELQAYRHN	CD123	25.5
444	MGSWVEFVIRLDIAYERLLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEYLRMAAANIRRELQAYRHN	CD123	16.6
445	MGSWSEFYVRVDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRVMAANIRRELQAYRHN	CD123	14.7
446	MGSWSEFHVRLDAIYERLDALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRWAANIRRELQAYRHN	CD123	14.4
447	MGSWVEFHLRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVENLRVMAANIRRELQAYRHN	CD123	17.5
448	MGSWVEFEMRLDAIYERLVALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRMAANIRSELQAYRHN	CD123	25.2
449	MGSWVEFNIRLDIAYERLVALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRHMAAANIRRELQAYRHN	CD123	13.4
450	MGSWHEFGVRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEFLRQAAANIRSELQAYRHN	CD123	15.6
451	MGSWTEFNRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRASAAANIRVELQAYRHN	CD123	14.4
452	MGSWTEFNRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEFLRAAAANIRVELQAYRHN	CD123	19.2
453	MGSWVEFNWRLDAIYERLVALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRVSAANIRRELQAYRHN	CD123	9.3
454	MGSWVEFANRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRVAAANIRVELQAYRHN	CD123	17.7
455	MGSWTEFANRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEWLRHVAANIRRELQAYRHN	CD123	16.1
456	MGSWVEFSIRLDIYTERLVALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEMLRGAANIRRELQAYRHN	CD123	15.1
457	MGSWVEFYIRLDIYTERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEKLRSYAANIRQELQAYRHN	CD123	16.1
458	MGSWVEFSMRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEQLRGYAANIRRELQAYRHN	CD123	13
459	MGSWVEFYIRLDIYDRLEALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRRYAANIRRELQAYRHN	CD123	17
460	MGSWIEFEVRLDAIYERLALGGSEAEALAAFEKETAAPFESELQAYRGKGNP EVEVLRRYAANIRRELQAYRHN	CD123	20.8

[1654]

461	MGSWFFYDRLDATYMRILALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYKRGKGNP EVEVLRRYAANIRAEQAYRHN	CD123	13.6
462	MGSWFFYMRDLATYDRILALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYKRGKGNP EVERLRTFAANIRKELQAYRHN	CD123	13.1
463	MGSWYFDFYRLDATYDRILALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYKRGKGNP EVERLRKWAANIRRELQAYRHN	CD123	24.9
464	MGSWSEFYRLDATYDRILALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYKRGKGNP EVEWLRRTAANIRRELQAYRHN	CD123	15.7
465	MGSWFFYERLDATYMRILALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYKRGKGNP EVEALRGEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3
466	MGSWNEFEDRLDATYMRILALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYKRGKGNP EVEALRVEAAFIRTMLQAYRHN	CD123	5.1
467	MGSWFYFKDDLADINYMILEALGGSEAEALAMFEDDIAGFELTLKYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.7
468	MGSWHFFKDDLAWIKNLEALGGSEAEALAMFEDDIAFMFETMLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.2
469	MGSWHFKDDLADIKNLEALGGSEAEALAMFEDDIAEFEEFLQMYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.5
470	MGSWLFFKDDLAEIKYMLEALGGSEAEALAFEDDIAEFPERGLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.3
471	MGSWYFKDDLAEIKNMLEALGGSEAEALAFELDIAFWEFLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.8
472	MGSWQWFKDDLAYIKNLEALGGSEAEALAFEDMIADPEFELQMYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6.3
473	MGSWLFFKDDLAWIKNLEALGGSEAEALAFEDNIAFEEQLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6
474	MGSWIVFKDDLADIKNMLEALGGSEAEALAMFEDDIAFWEFLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.9
475	MGSWGFKDDLAWIKNLEALGGSEAEALAFEDDIAFMFEMELQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.9
476	MGSWGYFKDDLAWIKNGELEALGGSEAEALAEFWFIAVFEDLQVYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.5
477	MGSWYWFKDDLAEIKNLEALGGSEAEALAEFDEIAVFEEQLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	10.4
478	MGSWMFFKDDLADIKNMLEALGGSEAEALAFEEETALFEQHLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.2
479	MGSWTFKDDLAKIKNLEALGGSEAEALAFEDDIAFEEELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7
480	MGSWVFFKDDLADIKNLEALGGSEAEALAFEEIAIALFEWELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8.8
481	MGSWTFKNDLAEIKNMLEALGGSEAEALADFEWDIAEFYSLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.9
482	MGSWTYFKDDLADIKNMLEALGGSEAEALAFEEIEIAEFEEELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.6
483	MGSWTVFKYDLADIKNMLEALGGSEAEALADFEETIAEFEEELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.9
484	MGSWYFQDLADIAKSMLEALGGSEAEALAFEDDIAFSESELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.3
485	MGSWTFKNDLADIKNMLEALGGSEAEALAFEDDIAFEEELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.8
486	MGSWSFKEELANIQVYLEALGGSEAEALAFEDDIAFEEELQHYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.8
487	MGSWEFFKYE LADIKNLEALGGSEAEALAFEDDIAFEEELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.4
488	MGSWQTFKDE LAHIKMLEALGGSEAEALAFEDDIAFEEELQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.5

489	MGSWYFKFELAFIRKLEALGGSEAEALFEEDIAYPEMLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	9.4
490	MGSWNSFKDELAETKAELEALGGSEAEALFFEDIAWFEHLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.3
491	MGSWDLFKWE LAEIKLGLEALGGSEAEALAEFEYDIAWFEDLQDYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.4
492	MGSWIFFKQDLAEIKLNLEALGGSEAEALWFEDDIAWFESHLDYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.8
493	MGSWHLFRWT LAETKYLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEEELQWYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
494	MGSWVTFKDE LADIKDLEALGGSEAEALAFFEYDIAEFPEALQFYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7.6
495	MGSWYFKDE LADIKDLEALGGSEAEALAEFEEDIAFFEYDLQWYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.6
496	MGSWETFKVE LAEIKDYLEALGGSEAEALWFEDDIAEFPEELQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.4
497	MGSWNTFKVE LAETKHLEALGGSEAEALWFEDDIAMFEWELQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5
498	MGSWYFKDE LAETIKFLEALGGSEAEALWFEDDIAEFETQLQHYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	9.9
499	MGSWIFFKQDLAIKWLLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQFYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	15
500	MGSWFFKREV LAETKYDLEALGGSEAEALWFETDIAFPEIDLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8.2
501	MGSWVFKEDLATIKNDLEALGGSEAEALWFEMDIAFPEADLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.1
502	MGSWEEFKED LAETKWLLEALGGSEAEALWFEMGIAFPEGDLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.3
503	MGSWHWFKEDLANIKDLEALGGSEAEALWFEDNIAFPEGDLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.3
504	MGSWFWFKEDLAFIKDLEALGGSEAEALWFEDGIAFFEWDLQDYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	12.7
505	MGSWQWFKED LAETKHLEALGGSEAEALWFEDFIAQFEFDLQWYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	3.8
506	MGSWHWFKEDLAIKQDLEALGGSEAEALATFEQWIAFPEWDLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.5
507	MGSWNWFKEDLAIKMDLEALGGSEAEALWFENHIAGFPELQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.1
508	MGSWSWFKED LAETKMLEALGGSEAEALAYFEWYIAEFPEQLQHYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.8
509	MGSWSWFKQDLADIKIQLEALGGSEAEALWFENDIAEFPEELQDYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
510	MGSWSWFKEDLADIKFLEALGGSEAEALWFELDIAFPEQALQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6.8
511	MGSWSWFKEDLASIKAVLEALGGSEAEALAFESDIAEFPEQLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6.9
512	MGSWWFKED LAETKWLEALGGSEAEALWFEDHIAKFPEELQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.1
513	MGSWWFKSDLASIKWLEALGGSEAEALWFEDHIAEFPEELQWYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.7
514	MGSWNEFKDDLAMIKMLEALGGSEAEALWFEDHIAEFEDDLQWYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.5
515	MGSWTFKDD LAETKMLEALGGSEAEALWFESDIAFPEDELQWYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.2
516	MGSWSDFKDD LAETKMLEALGGSEAEALWFENDIAWFEDDLQYKRGKGP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.7

[1656]

517	MGSWMFDDDLAEIKASLEALGGSEAEALWFEDDIAWFEDDLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.2
518	MGSWQYFKDDLAETIMVLEALGGSEAEALWFADTAMFEDDLQYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.6
519	MGSWSFDDDLAEIKVLEALGGSEAEALWFETIAEFYDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	10.1
520	MGSWMEFEE LAETIKVLEALGGSEAEALWFQSTADFEYDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5
521	MGSWANFKEDLAETIKVLEALGGSEAEALWFVSTADFEYDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.5
522	MGSWYFPRFDLAETIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFYDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.6
523	MGSWYDFRYDLAEIKMDLEALGGSEAEALWFEDDIAFFYDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.3
524	MGSWYIFREDLAETIKVLEALGGSEAEALWFEEETIAFFEMELQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	11.1
525	MGSWVLFREE LAETIKVLEALGGSEAEALWFENVIAIFENLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.5
526	MGSWQDFKDLAWIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFENLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.2
527	MGSWDHFKNDLAWIKVLEALGGSEAEALWFENVIAIFELYLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.3
528	MGSWYDFREDLADIKMDLEALGGSEAEALWFENVIAIFENLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8
529	MGSWYMFKEELADIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEWDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7
530	MGSWYVFRDELADIKVLEALGGSEAEALWFEMLIAQFELDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
531	MGSWYFRDLDADIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.1
532	MGSWYQFHDLDADIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.7
533	MGSWYVFRDLDADIKVLEALGGSEAEALWFENVIAIFENLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.8
534	MGSWNFFRYDLADIMVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.4
535	MGSWHWFRIVLADIKVLEALGGSEAEALWFETTIAFFEMDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.2
536	MGSWHWFRIVLADIKVLEALGGSEAEALWFETTIAFFEMDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.5
537	MGSWFMFKEELADIKVLEALGGSEAEALWFESYIAWFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.7
538	MGSWFMFRQELAWIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7.2
539	MGSWQIFRGE LAETIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.7
540	MGSWDFFREE LAETIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.7
541	MGSWNFFREE LAETIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6.1
542	MGSWYQFTE LAWIKVLEALGGSEAEALWFENVIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6.6
543	MGSWFEDRYDLADIKVLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.8
544	MGSWVRFEDFLADIKMDLEALGGSEAEALWFEDDIAFFEDDLQDYKRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.8

[1657]

545	MGSWWLFREQLALIKYNLEALGGSEAEALADFESWIAEFEHQLQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.1
546	MGSWHVFKTE LADIKFYLEALGGSEAEALAMFELWIAEFPEHELQDYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.4
547	MGSWLWFKW LADIKDLEALGGSEAEALAEFEYDIALFEDQLQAYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	7.3
548	MGSWGWFTEH LAFINADLEALGGSEAEALWFEETIAEFVEYLQFYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.2
549	MGSWTWFKW LAMWIRE LLEALGGSEAEALWFELETA SFETALQDYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6.9
550	MGSWTYFKND LAGIKR LLEALGGSEAEALQFEFETIAEFEWLLQDYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.6
551	MGSWTWFKND LADING LLEALGGSEAEALAFEEETIAEFEWRLQDYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.9
552	MGSWLYFKRY LADIKS LLEALGGSEAEALWFEYETIADFEEQLQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.7
553	MGSWHWFKKE LAEIKR DLVALGGSEAEALWFEYDIAMFELS LQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.1
554	MGSWNDFKRE LAMIKF LLEALGGSEAEALWFEEDIAMFEQLQAYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.8
555	MGSWWDFKWLAEIKH LLEALGGSEAEALAFSEETIADFESFLQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.2
556	MGSWDFKRE LAMIKT LLEALGGSEAEALAFEEETIADFEMYLQHYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	6.2
557	MGSWDFFKYD LANINWLEALGGSEAEALADFEYGIADFELWLQDYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.5
558	MGSWYQFKDD LAHIKH LLEALGGSEAEALAVFEYIADFESFLQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4
559	MGSWAEFKHD LADIKR LLEALGGSEAEALWFELETA FFEDELQHYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.2
560	MGSWVVFQD LADINH LLEALGGSEAEALWFEWEIADFEWELQHYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.6
561	MGSWFQFKRE FLAMITH LLEALGGSEAEALAEFEHDIALFESELQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	2.1
562	MGSWHWFKRE LAMITD LLEALGGSEAEALAFSEETIADFVADLQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	5.2
563	MGSWSWFKWD LAGIKD LLEALGGSEAEALAEFESEIADFVDELQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	12.9
564	MGSWTEFKGE LAEIKW LLEALGGSEAEALAFFEDEIAAFEWDLQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	8.2
565	MGSWFEFKWT LALIRQ LLEALGGSEAEALADFEQETIAEFEWLQYKRGKNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD123	4.9
566	MGSWAEFKQR LAAIKT LLEALGGSEAEALAFMDETIMAFEWELWYKRGKNP EVEALMNEAFADVELVAYRHN	CD123	2.4
567	MGSWAEFKQR LAAIKT LLEALGGSEAEALAFWEIVAFTESELFAYKRGKNP EVEALRDEATAIETELVAYRHN	CD123	2.6
568	MGSWWFFDHR LTAIDTRLQALGGSEAEALAEFESSIAEFEWLQDYKRGKNP EVEALFAEAEAIYVELDAYRHN	CD123	4.3
569	MGSWWFFQFRLVAIDQRL LALGGSEAEALAEFEQDIADFEWMLQDYKRGKNP EVEALMLEADATEAELKAYRHN	CD123	2.1
570	MGSWWFFDHR LDATYQRLNALGGSEAEALAEFEYGIADFEEVLQDYKRGKNP EVEALISEAWAIEWELSAVRHN	CD123	4.6
571	MGSWYEFDMR LDATWE RLALGGSEAEALADFEQYTAEFERQLQDYKRGKNP EVEALFDEAWAIEDELVAYRHN	CD123	12.7
572	MGSWSEFDSR LDATYRLPALGGSEAEALQFEWIIADFEDLQMYKRGKNP EVEALFSEAWAIEELNAVRHN	CD123	4.2

[1658]

573	MGSWYFDQRLDAIYRNLALGGSEAEALWFEWEIAEFELDQWYKRGKNP EVEALVWEADAIEWELAYRHN	CD123	4.6
574	MGSWFEFDRDLAIGSRILTALGGSEAEALAFEFYIADFEENLQWYKRGKNP EVEALEWEAFADDEELGAYRHN	CD123	3.8
575	MGSWEEFDQRLDAIDVRLYALGGSEAEALAEFEFDIAAFENWLQYKRGKNP EVEALNMEAFATIDELCAVRHN	CD123	2.6
576	MGSWEEFDVRLDAIFNRLWALGGSEAEALAEFEFDIAWFEMDLQWYKRGKNP EVEALFDEAEAITNELVAYRHN	CD123	4.7
577	MGSWEEFDQRLDAITRRLMALGGSEAEALAEFESTIAWFENWLQWYKRGKNP EVEALDWEAFYVIDVELGAYRHN	CD123	4.5
578	MGSWYEFDRLEAIYDRMLWALGGSEAEALAFEFEDIADFEWDLQWYKRGKNP EVEALFDEAAIGHELAYRHN	CD123	4.5
579	MGSWNEFDORLLAIWRLDALGGSEAEALAFEEQIAGFEDELQWYKRGKNP EVEALDQEAFAIEKELWAYRHN	CD123	4.1
580	MGSWYFDQRLDAIWRDLALGGSEAEALWFEQIAGFEHLQWYKRGKNP EVEALNQEAFADLDELAYRHN	CD123	5
581	MGSWTEFDORLPAIYRDLALGGSEAEALWFEVIAEFENDLQWYKRGKNP EVEALDDEAHASIELEAYRHN	CD123	6.4
582	MGSWSEFDQRLDAIWRDLALGGSEAEALAFEREIAYFENLQWYKRGKNP EVEALNNEAFYVIDELGAYRHN	CD123	3.4
583	MGSWYEFDRLEAIWRDLALGGSEAEALAFEWVIAEFENDLQWYKRGKNP EVEALEFEAAIVTELAYRHN	CD123	2.6
584	MGSWNEFDVRLDAIWRDLALGGSEAEALAFESSIADFEHLQWYKRGKNP EVEALEWEAFYIGVELDAYRHN	CD123	2.1
585	MGSWYEFESRLEAIWRDLALGGSEAEALAFQYIADFEHLQWYKRGKNP EVEALDWEADAIWELQAYRHN	CD123	4.4
586	MGSWNEFYMRLEAIWRDLALGGSEAEALAFENYIAEFYVYLQWYKRGKNP EVEALTEADAIQTELAYRHN	CD123	4.4
587	MGSWDEFYRLEAIWRDLALGGSEAEALWFEQIAGFEWDLQWYKRGKNP EVEALYREAGAIMELTAYRHN	CD123	5.4
588	MGSWEEFDTRLAIYFGRALGALGGSEAEALAFEMLIKFEDDLQWYKRGKNP EVEALSEEAFAIDHELAYRHN	CD123	6.7
589	MGSWREFDQRLDAIWRDLALGGSEAEALAFEMWIAEFEDDLQWYKRGKNP EVEALYREAFADWELDAYRHN	CD123	3.4
590	MGSWEEFHERLDAIDRDLALGGSEAEALAFEDDIAEFEDDLQWYKRGKNP EVEALSREADAINFELAYRHN	CD123	4.2
591	MGSWNEFYERLEAIDRDLALGGSEAEALAFEMWIAEFEDDLQWYKRGKNP EVEALINEAGALGFELEAYRHN	CD123	5.2
592	MGSWTEFTQRLDAIYDRDLALGGSEAEALAEFENSTADFEWDLQWYKRGKNP EVEALNREAVADWELWAYRHN	CD123	2.9
593	MGSWVEFIMRLDAIYERDLALGGSEAEALAEFEWHIADFEDHLQWYKRGKNP EVEALFEEADAIWEELWAYRHN	CD123	6.4
594	MGSWNEFLRLDAIEHRLDALGGSEAEALAEFEWEIADFEDDLQWYKRGKNP EVEALVEEAFAIDVELVAYRHN	CD123	2.2
595	MGSWYEFNMRLEAIDDLQALGGSEAEALAFEDMTIAFEDDLQWYKRGKNP EVEALEQEAIAIHQELWAYRHN	CD123	2.8
596	MGSWEEFHRRLGAIDARLEALGGSEAEALWFEQIADFEAILQWYKRGKNP EVEALDSEAVAIHHELWAYRHN	CD123	2.3
597	MGSWYEFYERLWAIIDRLALGGSEAEALAEFEDSTIAFEPSSLQWYKRGKNP EVEALVAEAWAIFDELAAYRHN	CD123	2.6
598	MGSWFEFDQRLDAITFRMLWALGGSEAEALAEFEDVIALFEYHLQWYKRGKNP EVEALEVEAWAIFHELAYRHN	CD123	2.2
599	MGSWSEFWRLDAIEDRLWALGGSEAEALAEFEDNIALFEYSLQWYKRGKNP EVEALVKEANAIDDELAYRHN	CD123	4.5
600	MGSWYEFWDRLTAIEHRLWALGGSEAEALAFEDSTIANFEGSLQWYKRGKNP EVEALYREAEAIWELEAYRHN	CD123	4.4

[1659]

601	MGSWVEFDDRLWAIFDRLFALGGSEAEALAFEDSIAEFEEELQHYEGKGNF EVEALYLEAWAIENELGAYRHN	CD123	4.7
602	MGSWMEFVERLSAIDHRLWALGGSEAEALDFEQQIAEFHILQYEGKGNF EVEALDFEADAIIDELLAYRHN	CD123	3.2
603	MGSWSEFVORLDAIFDRLWALGGSEAEALWFEDTIAHFENWLQYEGKGNF EVEALNGEADAITDELHAYRHN	CD123	5.3
604	MGSWAEFDSRLDAIAQRLFALGGSEAEALHFEDFIAQFEYSLQYEGKGNF EVEALSNEADAIIMELKAYRHN	CD123	3.6
605	MGSWAEFDSRLIAIFDRLWALGGSEAEALWFEDDIAQFEQHLQYEGKGNF EVEALRQEADAITFELKAYRHN	CD123	3.6
606	MGSWTEFEERLEAIWDRLYALGGSEAEALAFEWDIAYFEDGLQYEGKGNF EVEALPMEAEAITRELKAYRHN	CD123	5.9
607	MGSWVEFEDRLAIAWDRLYALGGSEAEALAFEWDIAYFEEGLQYEGKGNF EVEALKHEASAIQTELKAYRHN	CD123	6.4
608	MGSWLEFESRLWAIWDRLYALGGSEAEALHFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALIREAEAITETELKAYRHN	CD123	2.4
609	MGSWMEFEDRLIAIWARLDALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALIFEAIANKELMAYRHN	CD123	3.7
610	MGSWTEFTIRLEAIQDRLDALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALHTEADAIIMELVAYRHN	CD123	3.5
611	MGSWVEFVSRLDAIEYRLWALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALAQEANAIGSELKAYRHN	CD123	3.2
612	MGSWVEFVSRLYAIQDRLYALGGSEAEALAFEWDIADFEHMLQYEGKGNF EVEALPQEADAIIMELHAYRHN	CD123	4.4
613	MGSWTEFTIRLDAIQDRLDALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALQFEAFATIEGELKAYRHN	CD123	3.5
614	MGSWVEFVSRLNAIDRLWALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALHNEADAIIDVELKAYRHN	CD123	3.8
615	MGSWTEFEVRDLDAIQDRLYALGGSEAEALAFESMIANFEYSLQYEGKGNF EVEALYFEADAIIDVELKAYRHN	CD123	4
616	MGSWLEFESRLDAIYDRLYALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALWEEADAIIMELKAYRHN	CD123	2.1
617	MGSWHEFEERLMAIDRLWALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALQMEAFAINNELKAYRHN	CD123	5.8
618	MGSWTEFEERLDAIEDRLIALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALMEAEAIISIELDAYRHN	CD123	4.1
619	MGSWHEFEERLYAIEDRLIALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALNEEADAIYQELDAYRHN	CD123	3.6
620	MGSWTEFEDRLDAITDRLWALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALHMEAEAIMELKAYRHN	CD123	9.5
621	MGSWHEFEERLMAIVDRWALGGSEAEALDFEWNIAMFEELQYEGKGNF EVEALGDEAEAIEMELKAYRHN	CD123	6.8
622	MGSWVEFEDRLFAIDSLWALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALSVEAFADRELKAYRHN	CD123	3.7
623	MGSWVEFEDRLFAIDSLWALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALSVEAFADRELKAYRHN	CD123	8.2
624	MGSWVEFEDRLFAIDSLWALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALQLEAFAIMELDAYRHN	CD123	3.2
625	MGSWTEFDDRLAIFDRLWALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALYEEAVAIIDELKAYRHN	CD123	4.1
626	MGSWTEFDDRLMAINDRLWALGGSEAEALAFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALTEAVAINELKAYRHN	CD123	4
627	MGSWVEFDSRLAIDYRLWALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALVVEAHAIATELQAYRHN	CD123	3.4
628	MGSWTEFEDRLDAIWRLEALGGSEAEALWFEDDIAQFEHMLQYEGKGNF EVEALMEEADAIKAEELDAYRHN	CD123	4.5

[1660]

629	MGSWIEFDERLDAIDFRLWALGGSEAEANFEGWIAEFESDLQLYRGKGNP EVEALNEEANAIFHEL SAYRHN	CD123	7
630	MGSWWEFDSRLDAIDFRLWALGGSEAEANFEVEIADFEDWLQLYRGKGNP EVEALWHEADAIUTEL YAYRHN	CD123	3.2
631	MGSWYEFDERLDAIDFRLWALGGSEAEANFEQVIATFEKTLQRYRGKGNP EVEALDTEAKAISWELDAYRHN	CD123	3
632	MGSWYEFQERLDAIDFRLWALGGSEAEANFEYTTIAEFPEKELQMYRGKGNP EVEALGTEAVAISEELMAYRHN	CD123	5.5
633	MGSWEEFEDRLWAIDGRLYALGGSEAEANFEQWIAFTEEDLQDYRGKGNP EVEALEYEAASAIPEEL EAYRHN	CD123	9.4
634	MGSWFEFGDRLEAIDRLYALGGSEAEALQFEWWIAEFPEHLLQDYRGKGNP EVEALEYEAADAIWELHAYRHN	CD123	4.5
635	MGSWFEFMDRLDAISERLSALGGSEAEANFEWQIAVFPEKTLQNYRGKGNP EVEALTLEANAIPEELEAYRHN	CD123	3.9
636	MGSWVEFMDRLDAIEERLSALGGSEAEALFEWEIAEFPEHLLQVYRGKGNP EVEALEWEALAIPEELAAAYRHN	CD123	4
637	MGSWIEFMDRLWAIDQRLWALGGSEAEANFEEETIAWFEELQVYRGKGNP EVEALEWEATAISEELMAYRHN	CD123	6.5
638	MGSWEEFMDRLWAIDRLFALGGSEAEANFEYDIAEFEEQLQVYRGKGNP EVEALRVEAAIAEEL YAYRHN	CD123	5.4
639	MGSWWEFEIRLDAIDRLWALGGSEAEANFEQSIATFENDLQVYRGKGNP EVEALRWEANAIEEL FAYRHN	CD123	3.2
640	MGSWVEFEWRLDAIDRLWALGGSEAEALDFEEETIAFPEWMLQNYRGKGNP EVEALVDEASAIQTEL WAYRHN	CD123	10
641	MGSWYEFVYRLDAIDRLDALGGSEAEANFEFETIAFFEDQLQRYRGKGNP EVEALVDEAQAIPEL FAYRHN	CD123	4.5
642	MGSWWEFEDRLYAIDDRLWALGGSEAEALQFERETIAQFEWLQYRGKGNP EVEALDDEATAINSEL FAYRHN	CD123	5.5
643	MGSWDEFEFRLDAIDRLWALGGSEAEANFEYETIAQFPEMLQYRGKGNP EVEALGMEAWAIENEL FAYRHN	CD123	3.6
644	MGSWEEFEWRLDAIDRLWALGGSEAEALFEYETIAIFENELQYRGKGNP EVEALDSEAYAIEREL GAYRHN	CD123	4.3
645	MGSWYEFDRLDAIDRLWALGGSEAEANFEAEIAEFPEMLQYRGKGNP EVEALDVEAHAIEMEL FAYRHN	CD123	3.7
646	MGSWYEFMGRLEAIDRLQALGGSEAEANFEHEIAEFPEWSLQNYRGKGNP EVEALRFEAGAIPEL WAYRHN	CD123	3.5
647	MGSWVEFSNRLDAIWRRLQALGGSEAEANFEWEIAEFPEWELQSYRGKGNP EVEALNAEADAIWEL EAYRHN	CD123	5.1
648	MGSWEEFMDRLIAIDRLWALGGSEAEALGFEEETIAVFESQLQDYRGKGNP EVEALDVEAHAIWREL YAYRHN	CD123	2.9
649	MGSWWEFVYRLDAICFRLAALGGSEAEALAFEEETIAVFEDLQGYRGKGNP EVEALDYEALAIWDELAAYRHN	CD123	3.1
650	MGSWDEFAMRLAIAQRLFALGGSEAEALIFEDEIAFFETMLQDYRGKGNP EVEALEYEAATAEEL GAYRHN	CD123	3.7
651	MGSWWEFMARLDAIDRLWALGGSEAEANFEDITIAFENILQYRGKGNP EVEALWYEAYAIEREL WAYRHN	CD123	2.4
652	MGSWIEFMDRLDAIEERLYALGGSEAEANFEDEIAEFPEYLYQYRGKGNP EVEALKHEAEAINKELMAYRHN	CD123	5.2
653	MGSWNEFVIRLFAIDDRLYALGGSEAEANFEDEIATFEYELQRYRGKGNP EVEALEYEAADAIWSEL FAYRHN	CD123	3.5
654	MGSWYEFLARLYAIDRLWALGGSEAEALFEHWIADFEEQLQSYRGKGNP EVEALTDEAVAIGEEL SAYRHN	CD123	4.5
655	MGSWLEFETRLEAIDRLWALGGSEAEALFEETIAWFEEDLQFYRGKGNP EVEALDFEADAIGWEL WAYRHN	CD123	4.6
656	MGSWFEFETRLEAIDRLWALGGSEAEALFEEDVIAFFEDWLQFYRGKGNP EVEALGMEAWAIGEEL HAYRHN	CD123	6.6

[1661]

657	MGSWHEFWORLEATEGRRLWALGGSEAEALADFEELQDYRKGKGNP EVEALMAEAEADINELDAYRHN	CD123	7
658	MGSWYEFQRLDAIEWRRLGALGGSEAEALATFEEDIADFEELQDYRKGKGNP EVEALQYEAIAEELHAYRHN	CD123	4.4
659	MGSWYEFENRLFAIEERLWALGGSEAEALWFEYEIANFEWGLQSYRKGKGNP EVEALDNEAEADIELAAVRHN	CD123	3.3
660	MGSWYEFQRLGATEERLWALGGSEAEALAFEDITAYFEYQQLQSYRKGKGNP EVEALDEEAWAIDDELWAYRHN	CD123	10.6
661	MGSWYEFQRLDAIETRLWALGGSEAEALAYFEHITADFEDELQYRKGKGNP EVEALGWEAFADGELTAYRHN	CD123	4.7
662	MGSWYEFYRLEATEERLYALGGSEAEALQFEQFIWFEEDLQDYRKGKGNP EVEALWFEANAIVEELDAYRHN	CD123	3.1
663	MGSWYEFYDRLEATEIRLWALGGSEAEALADFESEIANFEEDLQAYRKGKGNP EVEALMDEANAIWELDAYRHN	CD123	4
664	MGSWYEFWRDLAIEERLWALGGSEAEALAEFEFMIAWFEHLQYRKGKGNP EVEALIPEAGAIKDELTAAYRHN	CD123	10
665	MGSWDEFDRLWAIEERLWALGGSEAEALAEFEFMIAWFEHLQYRKGKGNP EVEALMGEANAIWELDAYRHN	CD123	4.3
666	MGSWYEFWRDLAIEERLWALGGSEAEALAMFETDIAWFEHLQYRKGKGNP EVEALEHEAWAINSELDAYRHN	CD123	3.6
667	MGSWHEFTWRDLAIEERLWALGGSEAEALWFEETIAWFEHLQDYRKGKGNP EVEALEWEAIAIWEELDAYRHN	CD123	3.3
668	MGSWYEFYWRLEATEERLWALGGSEAEALAEFEKAIATFEEDLQYRKGKGNP EVEALETEALAIHAELEAYRHN	CD123	3.7
669	MGSWYEFQWRLEATEERLWALGGSEAEALAEFETIIAGFEELQDYRKGKGNP EVEALEEEAMAIQTELHAYRHN	CD123	3.4
670	MGSWYEFEDRLWAIEERLWALGGSEAEALAVFENSIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALHEEADAIWELDAYRHN	CD123	4.4
671	MGSWYEFEDRLWAIDRRLWALGGSEAEALAVFEQMIANFEQILQYRKGKGNP EVEALHFEAHAIQELHAYRHN	CD123	4.6
672	MGSWYEFDLRLAIEYRLQALGGSEAEALAVFEWEIAMFEHLQYRKGKGNP EVEALHSEAHAIWELDAYRHN	CD123	3.1
673	MGSWAEFEDRLAIEERLWALGGSEAEALADFESEIANWFEEDLQYRKGKGNP EVEALMYEAEAIWELDAYRHN	CD123	4.2
674	MGSWYEFYDRLTAEARLWALGGSEAEALADFEEGIAWFEEDLQDYRKGKGNP EVEALFWEAWAIQSELTAAYRHN	CD123	3.2
675	MGSWYEFEDRLAIEARLWALGGSEAEALADFEETIAYFEHGLQYRKGKGNP EVEALESEAMAIWELHAYRHN	CD123	3.8
676	MGSWYEFYWRLEATEERLWALGGSEAEALAFEMDIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALEEEAYAIWELEAYRHN	CD123	3.3
677	MGSWYEFYFRLAIEDRLYALGGSEAEALAFEEVIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALYVEAYAIQELHAYRHN	CD123	3.2
678	MGSWYEFEDRLNAISWRRLWALGGSEAEALAFEDDIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALENEAYAIWEELDAYRHN	CD123	13
679	MGSWYEFEDRLAIEYRLWALGGSEAEALAMFEESIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALEYEAAMAIKELHAYRHN	CD123	3.7
680	MGSWAEFDDRLEATEYRLWALGGSEAEALAFEEGIAWFEHALQYRKGKGNP EVEALETEAGAINDELWAYRHN	CD123	5.8
681	MGSWDEFEERLQATEYRLWALGGSEAEALAFEEVIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALSTEAQAIQDELWAYRHN	CD123	3.8
682	MGSWYEFYDRLDATFDRLWALGGSEAEALAFEEESIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALEYEAAMAIQYELHAYRHN	CD123	7.5
683	MGSWYEFYDRLEATEERLWALGGSEAEALAFEDSIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALADEADAIWELHAYRHN	CD123	16.6
684	MGSWYEFYWRDLAIEERLWALGGSEAEALAFEEVIAWFEEDLQYRKGKGNP EVEALHSEADAIQLELHAYRHN	CD123	4

[1662]

685	MGSWVEFYRRLDAIENRLWALGGSEAEALAFPEELIAQFEPALQDYKRGKGNP EVEALEDEADAIWEELMAYRHN	CD123	6.9
686	MGSWEEFFYRRLHAIENRLWALGGSEAEALAYFEWHIADFELELQDYKRGKGNP EVEALSSEATAIPEELWAYRHN	CD123	3
687	MGSWREFDRLDAIDGRLWALGGSEAEALANFEWDIADFEFELQDYKRGKGNP EVEALSWEADAIMQELGAYRHN	CD123	5.6
688	MGSWEEFDRLDAISDRWLWALGGSEAEALAYFEGETIAYFEQNLQTYKRGKGNP EVEALQTEALAIIDTELWAYRHN	CD123	6.5
689	MGSWEEFEQRLWAIIDRLWALGGSEAEALAFPEYETAEFEFMDLQYKRGKGNP EVEALFVEAHAINNEELWAYRHN	CD123	5.7
690	MGSWDEFHQRLAAIGDRWLWALGGSEAEALAYFEWEIATFEWDLQYKRGKGNP EVEALYFEATAIDDELMAYRHN	CD123	3.7
691	MGSWVEFEYRLDAISDRWLWALGGSEAEALAFFEMEIASFESDLQFYKRGKGNP EVEALMFEAEAIIDDELHAYRHN	CD123	6.5
692	MGSWDEFDRRLDAIFSLYALGGSEAEALAMFEGETIAEFESLQHYKRGKGNP EVEALDFEAAHAIIDELWAYRHN	CD123	4
693	MGSWHEDDRLDATMSRLDALGGSEAEALATFEAEIATFEFVLQLYKRGKGNP EVEALLAEAYAIIDWELEAYRHN	CD123	7.7
694	MGSWYEFFDRLDAIYDRLYALGGSEAEALAFEAQIAEFEVELQSYKRGKGNP EVEALEWEAWAIIDELWAYRHN	CD123	4.7
695	MGSWFEFLYRLDAIEDRLWALGGSEAEALAEFEQETAKFESLQSYKRGKGNP EVEALEWEAHAIMELWAYRHN	CD123	6.6
696	MGSWLEFEDRLVAIDHRLFALGGSEAEALAFPEEETALFESYLQDYKRGKGNP EVEALNWEADAIHAELEYRHN	CD123	3.9
697	MGSWYEFESRLDAIVDRWLWALGGSEAEALAEFEYETAKFEWELQDYKRGKGNP EVEALNWEAGAIPELEYRHN	CD123	5.1
698	MGSWYEFEDRLDAIYRLALGGSEAEALANFERDIAFFESELQYKRGKGNP EVEALEWEAMAIIDDELWAYRHN	CD123	4.3
699	MGSWGEFMDRLDAIDYRLWALGGSEAEALANFESDIAEFEQELQMYKRGKGNP EVEALWDEAMAIIDELWAYRHN	CD123	4.6
700	MGSWEEFDRLDAIEHRLWALGGSEAEALADFEGSTAAFEFSLQYKRGKGNP EVEALEAEAEAIIDELWAYRHN	CD123	4
701	MGSWYEFADRDLAIDMDRLVALGGSEAEALAYFEWEIAAFEEFLQMYKRGKGNP EVEALDEEAEAIIDELMAYRHN	CD123	3.3
702	MGSWNEFWERLDAIENRLFALGGSEAEALAFFELOIANFEFEELQYKRGKGNP EVEALIFEAHATTLELDAYRHN	CD123	3
703	MGSWYEFDRDLDAIEERLYALGGSEAEALAAFEFETIAGFEALQYKRGKGNP EVEALLKEAEAIIDELWAYRHN	CD123	8.9
704	MGSWDEFERLDATWGRLEALGGSEAEALATFETHIAEFEHELQYKRGKGNP EVEALQGEAAAIINELWAYRHN	CD123	3.2
705	MGSWDEFDRDLDAIEDRLFALGGSEAEALADFERVIAWFENDLQYKRGKGNP EVEALDNEADAIIDELHAYRHN	CD123	3.9
706	MGSWDEFDRDLDAIYDRFLFALGGSEAEALAMFEFETIAQFEHQLYKRGKGNP EVEALRDEADAIIDELDAYRHN	CD123	5.6
707	MGSWEEFTIRLGAIYWRFLFALGGSEAEALANFEWFIAEFEFELQPYKRGKGNP EVEALVIEANAIIDGELQAYRHN	CD123	3.3
708	MGSWYEFENRLDAIENRLNALGGSEAEALANFEYHIAAFEDSLQHYKRGKGNP EVEALEWEAHAIQSELQAYRHN	CD123	3.3
709	MGSWYEFDRDLDAIWDRLGALGGSEAEALAAFEKEIAAFESLQAYKRGKGNP EVEWLRETAADIRAEQLQAYRHN	CD123	3.3
710	MGSWGEFWARLEAIWIRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESLQAYKRGKGNP EVEWLREEAADIRSLQAYRHN	CD123	15
711	MGSWIEFEVRLDAIWDRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFESLQAYKRGKGNP EVEYLRDEAADIRQSLQAYRHN	CD123	4.2
712	MGSWIEFDRLDAIWDRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFESLQAYKRGKGNP EVEWLREEAADIRYQLQAYRHN	CD123	9.2

[1663]

713	MGSWTEFDMRLDAIWDRLFALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEELREEAATIRGVLQAYRHN	CD123	3.1
714	MGSWEEFHDRLMAIETRLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEWLRVEAAIDIRDYLQAYRHN	CD123	4.3
715	MGSWVEFDRDLDAIETRLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEWLRVEAAEIRMVQLQAYRHN	CD123	4.2
716	MGSWMEFIDRLDAIEHRLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLREEAAEIRMYLQAYRHN	CD123	4.3
717	MGSWTEFVWRDLDAIEWRLLEALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLREEAAEIRDWLQAYRHN	CD123	4.2
718	MGSWVEFYDRLVAIEVRLALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLRQEAEEIRDWLQAYRHN	CD123	5.8
719	MGSWVEFYDRLDAIEWRLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEWLRDEAAQIRDFLQAYRHN	CD123	6.2
720	MGSWVEFYDRLDAIEHRLDALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEWLRDEAAFIRDMQLQAYRHN	CD123	3.4
721	MGSWTEFYDRLTAIQRWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEYLREEAALIRYSLQAYRHN	CD123	5.1
722	MGSWTEFLDRLDAIEERLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEWLRDEAAVIRDSLQAYRHN	CD123	12.2
723	MGSWVEFMVRLDAIEERLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLREEAASIRVHLQAYRHN	CD123	4.1
724	MGSWVEFEDRLDAIQWRLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLRESAANIRQHLQAYRHN	CD123	6.3
725	MGSWSEFYVRLPAIENRLDALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLREEAAMIRQLLQAYRHN	CD123	3.2
726	MGSWVEFVRLDAITEERLALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEILREEAAFIRQWLQAYRHN	CD123	3.9
727	MGSWVEFLDRLDAIEMRLFALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEYLREEAALIRNMLQAYRHN	CD123	9
728	MGSWVEFEDRLDAIEYRLFALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLREEAAFIRIFLQAYRHN	CD123	4.9
729	MGSWVEFESRLDAIFMRLTALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEDLREDAAFIREFLQAYRHN	CD123	3.7
730	MGSWVEFWHRLDAIKARLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEDLRWYAADFRLILQAYRHN	CD123	3.5
731	MGSWVEFYVRLSAIYARLQALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEDLRWYAADIRVYMLQAYRHN	CD123	10.6
732	MGSWVEFYDRLSAIYARLQALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEDLRWYAADIRVYMLQAYRHN	CD123	5.3
733	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	10.6
734	MGSWNEFYDRLSAIYFRLQALGGFEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	9
735	MGSWVEFYDRLGAI FARLHALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEDLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	3.9
736	MGSWVEFYDRLHAIYFRLALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEDLRWYAADIRLVQLQAYRHN	CD123	4.8
737	MGSWKEFDNRLYATIEDRLALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEHLRWYAADIRMILQAYRHN	CD123	3.9
738	MGSWVEFDRDLWATIEDRLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEHLRWYAADIRVYMLQAYRHN	CD123	4.5
739	MGSWVEFADRLWATIEDRLWALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLRWYAADIRNVQLQAYRHN	CD123	4
740	MGSWVEFEERLYATIEDRLYALGGSEAEELAAFEKEIAAFSESELQAYKRGKNP EVEFLRQEAADIRMLQAYRHN	CD123	11.5

[1664]

741	MGSWTEFENRIVAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEFLRDEAADIQYLYQAYRHN	CD123	4.2
742	MGSWTEFESRLWAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEFLRDEAADIREDLYQAYRHN	CD123	8.7
743	MGSWTEFEDRLDAIWDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEFLRMDAAMIRYLYQAYRHN	CD123	5.1
744	MGSWTEFEDRLWAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEILRYDAAYIREILYQAYRHN	CD123	4.1
745	MGSWTEFEDRLVAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEFLRYEAAEIRYWLQAYRHN	CD123	4
746	MGSWTEFWDRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEFLRYSAAEIRYQLQAYRHN	CD123	4.2
747	MGSWTEFESRLAAIEHRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEELRYAAEIRDWLYQAYRHN	CD123	3.7
748	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEFLRYAAEIRDYLYQAYRHN	CD123	7.6
749	MGSWTEFDSRLMAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLREQAAEIRMLYQAYRHN	CD123	3.2
750	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLREAAEIRDVLYQAYRHN	CD123	3.4
751	MGSWTEFYHRLDAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLREQAAEIRGQLYQAYRHN	CD123	11.3
752	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLREAAEIRRQLYQAYRHN	CD123	6.4
753	MGSWTEFWDRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLREAAEIRRLYQAYRHN	CD123	4.6
754	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLRYEAAEIRDFLYQAYRHN	CD123	5.4
755	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEMLREAAEIRDWLYQAYRHN	CD123	6.1
756	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLREAAEIRVWLYQAYRHN	CD123	6.2
757	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEMLRDEAAEIRAVLYQAYRHN	CD123	4.8
758	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEMLREAAEIRLWLYQAYRHN	CD123	6.3
759	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEMLREDAAEIRALLYQAYRHN	CD123	6
760	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEMLREDAAEIRMLYQAYRHN	CD123	6.2
761	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEMLREQAAEIRTMLYQAYRHN	CD123	6
762	MGSWTEFENRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEVLRAEAAEIRRLYQAYRHN	CD123	6.9
763	MGSWTEFEDRLMAIYDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLRAEAAEIRRETLQAYRHN	CD123	15.3
764	MGSWTEFEDRLVAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEYLWGAATIRDELQAYRHN	CD123	4.7
765	MGSWTEFWDRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEELRDEAAEIRDSLQAYRHN	CD123	4.5
766	MGSWTEFWDRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEELRDEAAEIRGTLQAYRHN	CD123	4.9
767	MGSWTEFTDRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEMLRDEAAEIRKSLQAYRHN	CD123	8.9
768	MGSWTEFVDRLEAIEDRLMALGGSEAEIAAFESESELQAYEGKGNF EVEFLRDQAAEIRFMLQAYRHN	CD123	4.9

[1665]

769	MGSWTEFVDRLEAITEMRLFALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVELLRWRAAMIRYDLQAYRHN	CD123	7.1
770	MGSWTEFEMRLEAIEDRLFALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRWEAAFIRDILQAYRHN	CD123	4
771	MGSWTEFEIRLEAIEDRLFALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEFLRDEAAEIRQVLQAYRHN	CD123	3
772	MGSWTEFYQRLEAIEDRLFALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEWLRDEAAEIRVVLQAYRHN	CD123	3
773	MGSWTEFEDRLEAIEDRLFALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEWLRQEAEEIRIMLQAYRHN	CD123	21.8
841	MGSWTEFYERLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEELRVHAASTRAWLQAYRHN	F26	
842	MGSWTEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
843	MGSWSEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRVHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
844	MGSWSEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
845	MGSWSEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
846	MGSWSEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
847	MGSWSEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
848	MGSWTEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
849	MGSWTEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
850	MGSWSEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
851	MGSWHEFYDRLDATYFRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVELLRLLAAEIRKELQAYRHN	F26	9.6
852	MGSWHEFITRLEAIDQRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEVLRWAAEIRFILQAYRHN	F26	16.91
853	MGSWHEFFDRLVADRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEVLRWAAEIRFLLQAYRHN	F26	18.62
854	MGSWVEFSGRLLAIDNRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEVLRWAAEIRYILQAYRHN	F26	5.28
855	MGSWVEFHRRLFAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEVLRWAAEIRYILQAYRHN	F26	21.39
856	MGSWHEFMRLLAIDGRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEVLRVAAFIIRDVLQAYRHN	F26	17.85
857	MGSWKEFIQRLDATYFRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEVLRVAAFIIRFELQAYRHN	F26	18.41
858	MGSWSEFITRDLAIDHRLQALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVEVLRFAAAEIRKLQAYRHN	F26	28.3
859	MGSWTEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVENLRVHAAAIREWQLQAYRHN	F26	5.92
860	MGSWLEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVENLRVHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
861	MGSWTEFYHRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVENLRVHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
862	MGSWTEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVENLRVHAAAIREWQLQAYRHN	F26	
863	MGSWTEFYDRLNDAIDRLWALGGSEAEIAAFESESELQAYKRGKNP EVESLRVHAAAIREWQLQAYRHN	F26	

[1666]

864	MGSWTFYDRINAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVENLRDHAAAIREWLAQYRHN	P26	
865	MGSWTFYDRINAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVENLRDHAAAIREWLAQYRHN	P26	
866	MGSWTFYDRINAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVENLRVHAAHIREWLAQYRHN	P26	
867	MGSWTFYHRLNAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVENLRVHAAAIREWLAQYRHN	P26	
868	MGSWTFYHRLNAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRDHAAHIREWLAQYRHN	P26	19.23
869	MGSWTFYHRLNAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRDHAAHIREWLAQYRHN	P26	
870	MGSWTFYDRINAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRDHAAHIREWLAQYRHN	P26	
871	MGSWTFYHRLNAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRDHAAHIREWLAQYRHN	P26	
872	MGSWTFYHRLNAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVENLRDHAAHIREWLAQYRHN	P26	
873	MGSWTFYHRLNAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRVHAAHIREWLAQYRHN	P26	
874	MGSWTFYHRLNAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRDHAAAIREWLAQYRHN	P26	
875	MGSWTFYDRINAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRDHAAHIREWLAQYRHN	P26	
876	MGSWTFYHRLNAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEKLRAHAAIIRWLAQYRHN	P26	27.1
877	MGSWTFYHRLNAIDQRLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEDLRVHAAAIIRWLAQYRHN	P26	9.4
878	MGSWSEFVRLDAIDQRLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLRVHAAAIIRWLAQYRHN	P26	27
879	MGSWEEFYHRLNAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEELRVHAAHIREWLAQYRHN	P26	30.3
880	MGSWTFYHRLNAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEELRVHAAHIREWLAQYRHN	P26	14.8
881	MGSWVEFVGRINAIDARLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEELRHAAAIIRWLAQYRHN	P26	26
882	MGSWNEFMDRLNAIDNRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVENLRQAASIRWLAQYRHN	P26	10
883	MGSWNEFFQRLNAIDNRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEDLRQAANIRWLAQYRHN	P26	28.7
884	MGSWYEFVVRLEAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLREHAAHIREWLAQYRHN	P26	18.25
885	MGSWYEFYLRLEAIDHRLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVENLRHAAHIREWLAQYRHN	P26	16
886	MGSWTEFRARLEAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEHLREHAAHIREWLAQYRHN	P26	30.9
887	MGSWTEFWHRLAIDSRWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLREHAAHIREWLAQYRHN	P26	13.19
888	MGSWTEFQNRLEAIDHRLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVESLREHAAKIRWLAQYRHN	P26	30.5
889	MGSWSEFFKRLAIDRRLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEELREHAAHIREWLAQYRHN	P26	30.2
890	MGSWYEFQQRLEAIDRRLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEELREHAAHIREWLAQYRHN	P26	27.3
891	MGSWTEFEKRLAIDYRLWALGGSEAEIAAFEKEIAAFESELQAYKRGKGF EVEDLRHAAAIIRWLAQYRHN	P26	17.1

[1667]

892	MGSWTEFHQRIDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEFLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	24.4
893	MGSWLEFSQRLTAIDSLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVENLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	20.4
894	MGSWTEFYNRLYAIDSLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEGLRTHAAKIRHWLQAYRHN	F26	16.7
895	MGSWMEFVDRISAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEVLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	22.1
896	MGSWVEFVSRLYAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEALREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	29
897	MGSWSEFHTRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEDLRHAAKIRHWLQAYRHN	F26	23.5
898	MGSWLEFHSRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEKLRHAAKIRHWLQAYRHN	F26	20.8
899	MGSWTEFYQRIDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEGLRQAAKIRHWLQAYRHN	F26	29.7
900	MGSWAEFSRLNAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEILREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	25.3
901	MGSWMEFNHRLQAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEMLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	23.4
902	MGSWVEFYRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEYLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	20.8
903	MGSWVEFYRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEVLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	29.6
904	MGSWVEFVSRLEAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEMLRQAAKIRHWLQAYRHN	F26	23.1
905	MGSWVEFHSRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEFLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	26
906	MGSWVEFFERLAAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLRVHAAKIRHWLQAYRHN	F26	20.3
907	MGSWTEFYRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLRIHAAKIRHWLQAYRHN	F26	18.2
908	MGSWVEFYRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLRIHAAKIRHWLQAYRHN	F26	19.4
909	MGSWVEFYRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEHLRAHAAKIRHWLQAYRHN	F26	11.7
910	MGSWVEFYRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEHLRVHAAKIRHWLQAYRHN	F26	20.1
911	MGSWVEFYRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEKLRHAAKIRHWLQAYRHN	F26	23.8
912	MGSWSEFVHRLDAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEELRVHAAKIRHWLQAYRHN	F26	16.9
913	MGSWSEFYRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEVLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	20.8
914	MGSWVEFYRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLRVQAAKIRHWLQAYRHN	F26	27.4
915	MGSWVEFYRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLRDQAAKIRHWLQAYRHN	F26	21.9
916	MGSWVEFYRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLRVQAAKIRHWLQAYRHN	F26	26.9
917	MGSWVEFYRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLREQAAKIRHWLQAYRHN	F26	28.5
918	MGSWVEFYRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVESLREHAAKIRHWLQAYRHN	F26	28.7
919	MGSWVEFYRLAIDRLWALGGSEAEIAAFESEIQAAYKRGNGP EVEELRANAAGIRHWLQAYRHN	F26	20

[1668]

920	MGSWSEPTDRLFAIEDRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRMHAAASIRLWLQAYRHN	P26	25.4
921	MGSWHEFYDRLYAIWDRDLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEGLRNAAAIRIFLQAYRHN	P26	22.91
922	MGSWFEFSNRLYAIWHRRLTALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVESLRQAASFIRILLQAYRHN	P26	15.25
923	MGSWFEPSDRLYAIWERDLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVESLRQAASFIRYQLQAYRHN	P26	18.99
924	MGSWFEFEDRLFAIWRRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVESLRQSAASIRWLLQAYRHN	P26	10.89
925	MGSWHEFSERLFAIWRRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEALRQSAASFIRVWLQAYRHN	P26	8.21
926	MGSWGEFTVRLYAIWRRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEELRRFAAIIIRAFLLQAYRHN	P26	8.54
927	MGSWYFDFHRLMAISIRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRRRAANIRHLLQAYRHN	P26	20.1
928	MGSWSIKFKYHLADIKLLEALGGSEAEALAYFEFLIADFEFTLQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.21
929	MGSWHHFKYFLADIKSILEALGGSEAEALAYFEVQIAYFEDLLQSYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8
930	MGSWLYFKYVLAIVKRWLEALGGSEAEALAYFEMSIADFEYELQWYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13.3
931	MGSWYFKYVLAIVKRWLEALGGSEAEALAYFETHIADFEHQYLYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13.7
932	MGSWADFWTLAYIKRWLEALGGSEAEALAYFEHIAIYFESILQNYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31.5
933	MGSWAYFRQLAYIKRWLEALGGSEAEALAYFELRIAYFEHWLQNYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11.4
934	MGSWENFKYVLAIVKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHYLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19.3
935	MGSWVLFKDYLAIVKRWLEALGGSEAEALAYFEHLIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	13.8
936	MGSWSLFKYVLAIVKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19.6
937	MGSWHFKYVLAGIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18.1
938	MGSWYFKYVLAGIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	15.9
939	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29.5
940	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	22.5
941	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25.8
942	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25.7
943	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	33.3
944	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31.3
945	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	23.4
946	MGSWVLFKQELAWIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	31.1
947	MGSWVYFRAHLAFIKRWLEALGGSEAEALAYFEHRIAYFEHQLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.8

[1669]

948	MGSWYFKSHLAWIKWLEALGGSEAEALFFEDNIAQFEYWLQLYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19.8
949	MGSWTLFKWDLAFIKWLEALGGSEAEALWFEYEIAAFEDSLQNYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	12.1
950	MGSWILFKEDLAFIKWLEALGGSEAEALWFETTIANFESDLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	23.3
951	MGSWYFFKRLAYIKVLEALGGSEAEALGFWEYIAHFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	30.1
952	MGSWYIFKSELAWIKWLEALGGSEAEALWFEYEIAFFETWLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29.6
953	MGSWYIFKQELASIKVLEALGGSEAEALHFEYEIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	19.4
954	MGSWVRFKTELAWIKVLEALGGSEAEALWFEYEIAWFEHSLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.5
955	MGSWLFRTELAWIKVLEALGGSEAEALWFEYEIAWFEHILQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.1
956	MGSWYVFKYELAEIKWLEALGGSEAEALWFESIAVFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	21.5
957	MGSWVFKTKLAEIKWLEALGGSEAEALWFESIAVFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18.6
958	MGSWYVFKDLAEIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	22.1
959	MGSWYVFKRLAEIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11.1
960	MGSWIFKTDLAWIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	16.7
961	MGSWHFKQDLAEIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18.9
962	MGSWQIFKQDLAEIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17.4
963	MGSWLAFKEDLAWIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	18.6
964	MGSWVFKEDLAGIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	14.2
965	MGSWHFKEDLAWIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.4
966	MGSWYVFKRLAEIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	21.5
967	MGSWYVFKRS LAEIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	22.3
968	MGSWTFKDDLAQIKVLEALGGSEAEALWFESIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.8
969	MGSWLFKQDLAWIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29.7
970	MGSWVFKRDLANIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.4
971	MGSWSYFKEDLANIKVLEALGGSEAEALWFESIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	11.6
972	MGSWIFKQDLADIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	16.6
973	MGSWEIFKDDLASIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	27.9
974	MGSWIFKDDLAWIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	28.6
975	MGSWVFKDDLAQIKVLEALGGSEAEALWFEDIAWFEWMLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.3

[1670]

976	MGSWAVFKDS LAHIKDVLEALGGSEAEAL FEMDIANFEYVLQDYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	24.1
977	MGSWIAFKDHLAIIRQRLLEALGGSEAEALARFEFEIANFEWMLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	29.9
978	MGSWIHFKDNLAVIKDLEALGGSEAEALARFEIMIAWFEDALQWYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17.9
979	MGSWMVFKQDLAEIKANLEALGGSEAEALADFEFAIANFEVELQWYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	17.8
980	MGSWIKFKLELALIRSKLEALGGSEAEALQFEADIAFFEWSLQWYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	20.6
981	MGSWHSFKQDLAYIKVLEALGGSEAEALQFEELIAFFEYVLQTYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	25.6
982	MGSWVFKSSLAQIKILLEALGGSEAEALIFEVKIAHFEQELQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	8.6
983	MGSWDQFKNLSASIKRVLEALGGSEAEALIFEVKIAHFEHFLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	15.6
984	MGSWNFKSSLASIKVLEALGGSEAEALAVFELQIANFEHFLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	P26	24.1
985	MGSWVEFGHRLWAIDQRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD137	
986	MGSWVEFGHRLWAIDQRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD137	
987	MGSWVEFGHRLWAIDQRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD137	
988	MGSWVEFGHRLWAIDQRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD137	
989	MGSWVEFGHRLWAIDQRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD137	
990	MGSWVEFGHRLWAIDQRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD137	
991	MGSWAEFKQRLAIAIKRLLEALGGSEAEALAFELGEIWAFFEMELAAAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD137	
992	MGSWVEFDLRLHAIDRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD47	
993	MGSWTEFTYRLSAIEWRLWALGGSEAEALAFELGEIWAFFEMELAAAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD47	
994	MGSWAEFDHRLHAIRERLHVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD47	
995	MGSWTEFVGRLLAIEFRLWALGGSEAEALAFELGEIWAFFEMELAAAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD47	
996	MGSWTEFYSLAIAWVRLQALGGSEAEALAFELGEIWAFFEMELAAAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD47	
997	MGSWHEFDHRLQATHRLVALGGSEAEALAFEKETIAAFESSELQAYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CTLA4	
998	MGSWNYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAEALAFETATAAFERQLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
999	MGSWLYFKEHLAIAWLEALGGSEAEALAFELATAAFERQLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1000	MGSWVYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAEALAFETATAAFERQLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1001	MGSWFYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAEALAFETATAAFERQLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1002	MGSWHYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAEALAFETATAAFERQLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1003	MGSWHYFKDHLAWIKNSLEALGGSEAEALAFETATAAFERQLQYKGGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	

[1671]

1004	MGSWIYFKHLLAYIKKLEALGGSEAEALHFESEATAVFESTLQYYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1005	MGSWTYFKHLAEIKYMLEALGGSEAEALHFEVATADEFEMQLQYYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1006	MGSWWLFEDHLLAEIKTLEALGGSEAEALHFEEMATAAFEEQLQYYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1007	MGSWSEFYNNRLDAIESRLIALGGSEAEALHFEIQIARFEKVLQAYRGKGNP EVEALRGEARAFPAELQAYRHN	KIR	
1008	MGSWYEFYNNRLYATIEIRLYALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVERLRVRAAKIRVILQAYRHN	KIR	
1009	MGSWLWFKIFLAEIKYFLEALGGSEAEALAFDFEIHAFHVELFAYRGKGNP EVEVLREVAAEIRWDLQAYRHN	KIR	
1010	MGSWTEFQSRRLDAIHSRLIALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVELLRDDAAFIRHFLQAYRHN	FDL1	
1011	MGSWQEFDDRLLNAIKRLQALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEDLRDDAAFIRRFLLQAYRHN	FDL1	
1012	MGSWYEFQNNRLHAIHERLIALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVELLRDDAAFIRHFLQAYRHN	FDL1	
1013	MGSWTEFQDRRLTAINERLSALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEILRSDAAFIRRFLLQAYRHN	FDL1	
1014	MGSWYEFESRLDAIHERLIALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVENLRGDAAFIRHFLQAYRHN	FDL1	
1015	MGSWYEFNNRLDAISRLIALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRGDAAFIRHFLQAYRHN	FDL1	
1016	MGSWTEFENRLHAIHVRLGALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEILRADAAGFIRHYLLQAYRHN	FDL1	
1017	MGSWVUFVVDLAIKYLLEALGGSEAEALAFEGEIAAFGEYSLQFYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	TIM3	
1018	MGSWTIFKFWLAFIKTDLALGGSEAEALAFEGWIAAFEMELQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	FD1	
1019	MGSWVMFKWLADIRSHLEALGGSEAEALAFEGFIAAFETHLQVYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	FD1	
1020	MGSWYAFRDYLDIRGWLALGGSEAEALAFEEIPTARFELELQAYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	FD1	
1021	MGSWAEFQRLAAIKTLEALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	None known	
1030	MGSWEEFELRLNAIEERLYALGGSEAEALAFEEYVIADEFENLQYRGKGNP EVEALYFEADAIFEEVLQAYRHN	CD19	
1031	MGSWTEFNNRLWAIATERIALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEYLRAMAAVIRYHLQAYRHN	CD19	
1032	MGSWEEFDGRLLFAIEQRLQALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEVLRWFAGIRDFLLQAYRHN	CD19	
1033	MGSWAEFYHRLYATETRLSALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEYLRHWAAWIRTYLQAYRHN	CD19	
1034	MGSWVEFSDRLYATIEERLWALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEELRLEAAIIRHSLQAYRHN	CD19	
1035	MGSWWVEFGRLLYATIEERLIALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEYLRWAAWIRQMLQAYRHN	CD19	
1036	MGSWWVEFHRLLYATIEERLIALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEYLRWAAWIRYMLQAYRHN	CD19	
1037	MGSWWVEFARLLYATIEERLSALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEYLRWAAWIRTSLLQAYRHN	CD19	
1038	MGSWWVEFARLLWATIESRLKALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEYLRWAAWIRVILQAYRHN	CD19	
1039	MGSWWVEFARLLYATIEERLSALGGSEAEALAFKEKIAAFSESELQAYRGKGNP EVEYLRWAAWIRTSLLQAYRHN	CD19	

[1672]

1040	MGSWEEFYHRLDAITELRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEYLRWIAAEIRHILQAYRHN	CD19	
1041	MGSWYEFYERLDAIDTDLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEFLREYAAEIRHFLQAYRHN	CD19	
1042	MGSWNEFFDRLDAILYRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEYLRVAAADIRSWLQAYRHN	CD19	
1043	MGSWIEFDDRLLAIDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRDVAADIRHYLQAYRHN	CD19	
1044	MGSWYEFWERLDAITFRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRTWAADIRAILQAYRHN	CD19	
1045	MGSWEEFYIRLDATMERLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRYAAADIRHFLQAYRHN	CD19	
1046	MGSWIEFEERLYAIETRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEFLRVAAADIREWLQAYRHN	CD19	
1047	MGSWIEFEHRLDAINDRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLREWAADIRSLQAYRHN	CD19	
1048	MGSWIEFEMRLDAIMRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRYAAADIRDYLQAYRHN	CD19	
1049	MGSWYEFVYRLDAIDYRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRYAAADIRDFLQAYRHN	CD19	
1050	MGSWYEFEDRLDAILERLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRELAADIRDFLQAYRHN	CD19	
1051	MGSWIEFEERLYAIEERLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEYLRWIAADIRDLVQAYRHN	CD19	
1052	MGSWIEFADRLDAIDRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEWLRITAADIRAYLQAYRHN	CD19	
1053	MGSWIEFEYRLDAIDRLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLREVAADIRMLQAYRHN	CD19	
1054	MGSWYEFHRLDAITNRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRDWAADIRVWLQAYRHN	CD19	
1055	MGSWQEFQRLDAINRWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEELREWAADIRIFLQAYRHN	CD19	
1056	MGSWYEFYRLDAIDSDRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEFLRDYAAEIRRYLQAYRHN	CD19	
1057	MGSWEEFHRLEAIDRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRDWAADIRFYLQAYRHN	CD19	
1058	MGSWWEFDERLYAIEDRLFALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEWLRIVAADIREILQAYRHN	CD19	
1059	MGSWEEFYRLMAIEVRLWALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRITAADIRQILQAYRHN	CD19	
1060	MGSWVVFQRRLAYIKDLLEALGGSEAEALAYFEMSAFFFEEDLQVYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD22	
1061	MGSWYEFENDLAWIKVHLEALGGSEAEALAYFEFRIAHFENALQYYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CD22	
1062	MGSWYEFYRLWAIDHRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRVHAAAIRVILQAYRHN	CD22	
1063	MGSWSEFYRLHAIHRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEALRDTAAIFIRTLQAYRHN	CD22	
1064	MGSWKEFHRLHAIEHRLIALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEFLRAAAANIRTHLQAYRHN	CD22	
1065	MGSWFEFHRHLHAITYGRLSALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEHLRAHAAHIRDHLQAYRHN	CD22	
1066	MGSWYEFADRLHAITHQRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEALRMTAAFIRSELQAYRHN	CD22	
1067	MGSWNEFYNRHAIHQRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVESLRQTAAIYIRDLQAYRHN	CD22	

[1673]

1068	MGSWNEFADRLHAIHQRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVESLRMTAAFIRSRQLQAYRHN	CD22	
1069	MGSWTEFSYRLGAIQSRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEHLRYNAAKIRHFLQAYRHN	CD22	
1070	MGSWQEFTRLEATYHRLRLALGGSEAEALANFEGTIAEFEGNLQMYRGKGNP EVEALVHEAVAIMDELHAYRHN	DR5	
1071	MGSWVEFFDRLEAHDRLALGGSEAEALANFEKLIANFHEHRLQNYRGKGNP EVEALEKEADAILYELAAAYRHN	DR5	
1072	MGSWYFFKHRLAWIRMLEALGGSEAEALANFESSIASFERDLQYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	DR5	
1073	MGSWVEFHRLHATQVRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEELRHAAFIRLQLQAYRHN	DR5	
1074	MGSWNEFHORLNAIHARLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVENLRDDAAFIRRFQLQAYRHN	FDL1	
1075	MGSWYEFTRLEATHERLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEILRDDAAFIRRFQLQAYRHN	FDL1	
1076	MGSWKEFDDRLEAIDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRDDAAFIRRFQLQAYRHN	FDL1	
1077	MGSWYEFDDRLEAIDRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEDLRDDAAFIRRFQLQAYRHN	FDL1	
1078	MGSWNEFTRRLDAIHRRLNALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVENLRDDAAFIRHFLQAYRHN	FDL1	
1079	MGSWTEFEQRLEATHVRLQALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEELRNDAAFIRHFLQAYRHN	FDL1	
780	MGSWVEFEARLEAIYERLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEKLRHAAAGIRSNLQAYRHN	CS1	
781	MGSWVEFFVRLDAIWELEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRPHAAAGIRQLQAYRHN	CS1	
782	MGSWTEFNRLEAIYERLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEALRHHAAAGIRQLQAYRHN	CS1	
783	MGSWMEFYDRLEAIWVRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRPHAAAGIRQLQAYRHN	CS1	
784	MGSWHEFNGRLWAIYARLDALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRHAAAGIRGILQAYRHN	CS1	
785	MGSWVEFVQRLHAIINDRLSALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRHAAAGIRYTLQAYRHN	CS1	
786	MGSWAEFYQRLNAIWNRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEVLRHAAAGIRGQLQAYRHN	CS1	
787	MGSWVEFNERLHAIYLRDLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRHAAAGIRWQLQAYRHN	CS1	
788	MGSWNEFPLELAFIRDLWLEALGGSEAEALANFEETAEFEAGLQGYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CS1	
789	MGSWMEFEARLEAIWDRLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVESLRPHAAAGIRQHLQAYRHN	CS1	
790	MGSWVEFEDRLNAIWWRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVEKLRHAAAGIRIQLQAYRHN	CS1	
791	MGSWHHFMMHLAGIKLQLEALGGSEAEALAEFEENIADFGALQDYRGKGNP EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	CS1	
792	MGSWAEFFARLDAIWELEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRPHAAAGIRQLQAYRHN	CS1	
793	MGSWAEFFARLDAIWDRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRPHAAAGIRQLQAYRHN	CS1	
794	MGSWAEFFARLDAIWELEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRPHAAAGIRQLQAYRHN	CS1	
795	MGSWAEFFARLDAIWDRLALGGSEAEALAAFEKEIAAFESSELQAYRGKGNP EVETLRPHAAAGIRQLQAYRHN	CS1	

[1674]

800	MGSWHEFRWRLFAIWQRLHALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	10.02
801	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
802	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
803	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
804	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
805	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
806	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
807	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
808	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	
809	MGSWAEFRWRLHAIWRLKLGELGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	7.18
810	MGSWHEFRRLLAITEMRLVALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVENLRDAAQIRVILQAYRHN	HER2	8.15
811	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	8.69
812	MGSWVNFTRHLARIVHLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	7.91
813	MGSWLVFKDELAKINYLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	3.28
814	MGSWHTFKIELAGIKLEALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	4.95
815	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	5.17
816	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	11.90
817	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	14.39
818	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	4.49
819	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	7.86
820	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	7.75
821	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	13.08
822	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	10.09
823	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	14.79
824	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	3.91
825	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	10.62
826	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	5.76
827	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	5.10

828	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	5.48
829	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	4.56
830	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	
831	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	6.33
832	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	9.61
833	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	9.75
834	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	6.82
835	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	5.35
836	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	8.04
837	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	5.23
838	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	6.73
839	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	3.08
840	MGSWWEFVRLRAIYRLKALGGSEAEALAAFEKEIAAFESELQAYEGKGNF EVEALRKEAAAIRDELQAYRHN	HER2	14.79

표 4

예시적인 항원 결정기 서열

서열 번호	항원	서열
2	CD19	MPPPRLLFFLLFLTPMEVRPEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLL KLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFI FNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTNVVEGSGELFRW NVSDLGGLGCGLEKRSSEGPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQ DLTMAPGSTLWLSGCVPPDSVSRGFLSWTHVHFKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMTGLLL PRATAQDAGKYYCHRGNLMSFHLEITARPVLVHWWLLRTGGWK
3	CD19 - 신호	PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGTSDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGLGIHMRPLAIW LFI FNVSQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTNVVEGSGELFRWNVSDLGGLGCGLEKRSSE GPSGKLMSPKLYVWAKDRPEIWEGEPPCLPPRDSLNQSLSQDLTMAPGSTLWLSGCVPPD SVSRGFLSWTHVHFKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMTGLLLPRATAQDAGKYYCHRGNL MSFHLEITARPVLVHWWLLRTGGWK
4	BCMA	MLQMAQCQSQNEYFDSLLHACIPQCLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAIWLTCGL SLIISLAVFLMFLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRGTGEIILPRGLETTYE ECTCEDCIKSKPKVSDHCFPLPAMEEGATILVTTKNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
5	BCMA_ECD	MLQMAQCQSQNEYFDSLLHACIPQCLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNA
6	CD20	AGIYAPI
7	CD20	FLKMESLNFIRAHTP
8	CD20	EPANPSEK
9	CD20	KISHFLKMSLNFIRAHTPYINIYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQS
10	CD20	PICVIV
11	CD123 - 신호	TKEDPNPPTNLRMKAKAQQLTWDLNRNVTDIECVKDADYSMPAVNNSYQFGAISLCEVTN YTVRVANPPFTWILFPENSGKPWAGAENLTWCWHDVDFLSCSWAVGPGAPADVQDYLXNV ANRRQYQECLHYKTDAGQTRIGCRFDDISRLSSGSSSHILVRGRSAAFGIPCTDKFVVFSSQ IEILTPPMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNRFYELQIKRMQPVITEQVDRSTSFQLLNPG TYTVQIRARERVYEFLSAWSTPQRFECQEEGANTRAW
12	CD37	DKTSFVSFVGLAFVPLQIWSK
13	CD37	RAQLERSLRDVVEKTIQKYGINPEETAAEESWDYVQFQLRCCGWHYPQDWFQVILIRGNGSE AHRVPCSCYNLSATNDSTILDKVILPQLSRLGHLARSRHSAICAVPAESHIYREGCAQGLQ KWLHNN
14	AFP	MKWVESIFLIFLLNFTESRTLHRNEYGIASILDYQCTAEISLADLATIFFAQFVQEATYKE VSKMVKDALTAIEKPTGDEQSSGLENQLPAFLEELCHEKEILEKYGHSDCCSQSEEGRHNC FLAHKKPTPASIFLQVPEPVTSCAYEEDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTILLWAARYD KIIPSCCKAENAVECFQTKAATVTKELRSSLLNQHACAVMKNFGTRTFQAITVTKLSQKFT KVNFTIEIQLVLDVAHVHEHCCRGDVLDCLDGGEKIMSYICSQDQTLNKNITECKLTTLER GQCIIHAENDEKPEGLSPNLNRFGLDRDFNQFSSGSEKNIFLASFVHEYSRRHPQLAVSVILR VAKGYQELLEKCFQTEPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVA YTKKAPQLTSSSELMATIRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNP VGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPAFSDDKFIFHKDLCAQAGVALQTMKQEFILNLVK QKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGEQEVCFAEEGQKLISKTRALGV
15	AFP - 신호	RTLHRNEYGIASILDYQCTAEISLADLATIFFAQFVQEATYKEVSKMVKDALTAIEKPTGD EQSSGLENQLPAFLEELCHEKEILEKYGHSDCCSQSEEGRHNCFLAHKKPTPASIFLQVPE PVTSCAYEEDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTILLWAARYDKIIPSCCKAENAVECFQ TKAATVTKELRSSLLNQHACAVMKNFGTRTFQAITVTKLSQKFTKVNFTIEIQLVLDVAHV EHCCRGDVLDCLDGGEKIMSYICSQDQTLNKNITECKLTTLERGQCIIHAENDEKPEGLSP NLNRFGLDRDFNQFSSGSEKNIFLASFVHEYSRRHPQLAVSVILRVAKGYQELLEKCFQTE NPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSSELM ATIRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPVGQCCTSSYANRRPCFSS

[1677]

		LUVDETYVPFAFSDDKFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEEQLEAVIADFS GILLEKCCQGGQEQEVCFAEEGQKLISKTRALGV
16	P26	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQL TSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSS YANRRPCFSSLVVDETYVPFAFSDDKFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVCFAEEGQKLISKTRALGV
1117	P26Q217P	LEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQL TSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSS YANRRPCFSSLVVDETYVPFAFSDDKFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEE QLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVCFAEEGQKLISKTRALGV
1118	P26 (Q26- V229)	QESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPFAFSDD KFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVC FAEEGQKLISKTRALGV
1119	P26 (Q26- V229) Q217P	QESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPFAFSDD KFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVC FAEEGQKLISKTRALGV
1120	p26 (K23- V229)	KYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQL SEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPFAF SDDKFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQ EVCFAEEGQKLISKTRALGV
1121	p26 (K23- V229) Q217P	KYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQL SEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPFAF SDDKFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQ EVCFAEEGQKLISKTRALGV
1122	p26 (G17- V229)	GEEELQKYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATA ATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPFAFSDDKFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEK CQGGQEQEVCFAEEGQKLISKTRALGV
1123	p26 (G17- V229) Q217P	GEEELQKYIQESQALAKRSOGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATA ATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDET YVPFAFSDDKFIHFKDLCCQAQGVALQTMKQEFNLNVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEK CQGGQEQEVCFAEEGQKLISKTRALGV
41	CD22 경속 ECD	DSSKWVFEHPETLYAWEGACVWI PCTYRALDGOLES FILFHNPEYNNRNTS KFDGTRLYESTRDGKVPSE QRRVQFLGDKNRMCTL SIHFVHLNDSQGLLMESEKTERMMER IHLNVSE RPPFPFIQLPPEIQESQEV TLTCLLNFSCYGVFIQLQWLLGVPMRQAAVTSTSLT IKSVTI RSELKFS PQWSHHGKIVTCQLQDADG RFLSNDTVQLNVKHTP KLEIKVT PSDAIVREGDSVTMTCEVSS SNFEYTT VSWLEDGTSLKKQNTFTLN LREVTDKSGKYCCQV SNUVGGPRSEEVFLQVQYAPFSTVQI LHSFAVEGSQVEFLCHSLANPLPTNY TWYHNGKEMQGRTEEKVHIKIL PWHAGTY SCVAEN ILGTGQRGPGAELDVQYFPEKVTTVIQNMPFIR EGDVTILSCN YNNSNF SVTRYEWKPHGAWEP SGLV LKIQNVGWDNTTIA CAACNS WCSWASPVALNVQ YAPRDVRVR IKPLSE IHSNVS SLQCDFS SSHEKEVQFFWEKNGRLGKESQLNF DSISPEDAGSYSC WVNSISGQTASKAWLEVLVYAPRLRVMS PGDQVMGKGSATLT CESDAN PPVSHYTFWDDNNQSLPYH SOKLRLEPVKQHSAGAYWQCGTNSVGKGRS PLSTLTIVVYSPET IGR
1081	CD137 경속 ECD	LQDPCSNCPAGTFCDNNPMQICS PCFPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKES STNSAECDCPTGF HCLGAGCSMCQDCKGQELTKK GCKDCCP GTFMDQKRGICRFWTCNSLDGKSVLVNGTREDVVCGPS PADLSPGASSVTFPAPAREFGHS PQ
1102	인간 CD45RABC	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQSFTPSPTGLTITAKMPSVFLSSDPLPHTITAFSPASTFERENDF SETTITSLSPDNTSTQVSPDSDLNASAFNTTGVSSVQTPHLPHTADSQTSPAGTDQTFFSGSAANAKLNP TFSNAISDV PGERSTASTFTD FVSPLTT TSLAHHSAAAPARTSNTT ITANTS DAYLNAS ETTTLS PSGSAVITTTIATTP SKFTCDEKYANIIVDYLYNKEIKLPTAKLVNHNVECGNNTCTNNEVHMLTEC KNASVSI SHN SCTAPDKLILDV PPGVERFQLHDC TQVEKADT TICLKNWNIETFT CDTQNTIYRQCG NMIFDMKEIKLEHLEPEHEKCD SEILYNNHKFTNASKI IKTDPGSPGEPQII FCR SEAAHQGVITWNP PQRSFHNFTL CYIKET EKDCNLNENLIRYDLQNLKPYTKVVL SLHAYTIAKVQRNGSAAMCHETTESA PFSQVNMVTV SMTSDN SMTVCRCRPFDRING PHERYHLEVEAGNTLVNRES HRNCDPRVKDLQYSTDTT KAYTHNGDYFGEFFILHSTSYN SKALIAFLAFLIIIVTSIALLVVLYKIYDLHKKRSCHLDEQQLVER

[1678]

		DDERQIMNVEPIHADI LLETYKRIADEGRFLAEFQSI PRVFSKFFI KEARKPFNQKNNRYVDILPYD YNRVLESEINGDAGSNYINASYIDGFEPRKXIAAGQPRDETVDQFWRMIWEQKATVIVMVTRECEGNNR NRCAEYWPMSMEETGTRAFGDUVVKINQHKRCPOYIIQKLMIVNKKERATGREVTHIQFTSWFPHGVPEDP HLLKLRRRVNAFSPNFPSGTVVHCSAGVGRGTGTIIGIDAMLEGLEAENKVDVYGVVVKLRQRCIMVQ VEAQYILIHQALVEYNQFGETEVNLSLHAYILHMKRRDPPSPLEAEFQRLPSYSVRTQHIQNGQE ENKSKNNNSNVIPIYDYNRVFLKHELEMSKESEHDSDESSDDSDSEEP SKYINASFIMS YWKEFVUMIAA QSPKKTIGDFWQMIFQKRVKVI VMLTELKHGDQELCAGYWGEGKQTYGDI EVDLKDTRSSSTYTLRVF ELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELISMIQVVKQLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGS QQTGIFCALLNLLESAETEEDVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQ EDKIEFDNEVDKVKQDANCUNFLGAPEKLPFAKEQAEGSEFTSGTEGFEH SVNGPASPALNQGS
1103	인간 CD45RO	MTMYLWLKLLAFGFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTDAYLNASETTLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDE KYANITVDLYNKETRLFTAKLNUNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPOKTLILDV PPGVEKFLHLDCTQVEKADTTICLKWNIE TPTCOTQNTYRQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEVKCO SEILYNNHRTFNASKRIKIDFGSPGEPQII FCRSEAAHQGVITWNFPQRSFHNFTLCYIKRETERDCLNL DENLKYVDLQNLKETEYVLSLHAYIIARVQRNGSAAMCHFTKSAFFSQVNMVTSMTSDNSMHVKCR PFRDRNGPHEHYHLEVEAGNTLVNESHENCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGGVPEFFILHSTSYN SKALIAFLAFLIIVTS IALLVVLKYIDLHKKRSCNLDQEQELVERDDEKQIMNVEPIHADILLETYKRI KIADEGRFLAEFQSI PRVFSKFFI KEARKPFNQKNNRYVDILPYDYNRVLESEINGDAGSNYINASYI DGFEPRKRYIIAAGQPRDETVDQFWRMIWEQKATVIVMVTRECEGNRNCAEYWPMSMEETGTRAFGDUVVK INQHKRCPOYIIQKLMIVNKKERATGREVTHIQFTSWFPHGVSEDPHLLKLRRRVNAFSPNFPSGTVV HCSAGVGRGTGTIIGIDAMLEGLEAENKVDVYGVVVKLRQRCIMVQVEAQYILIHQALVEYNQFGETEV NLSLEHPLYLHMKRRDPPSPLEAEFQRLPSYSVRTQHIQNGQENKSKNNNSNVIPIYDYNRVFLK ELEMSESEHDSDESSDDSDSEEP SKYINASFIMS YWKEFVUMIAAQGLKETIGDFWQMIFQKRVKVI VMLTELKHGDQELCAGYWGEGKQTYGDI EVDLKDTRSSSTYTLRVFELRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSV EQLPAEPKELISMIQVVKQLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCRDGSQQTGIFCALLNLLESAETEEDVVDI FQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKKNNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCUNFL GAPEKLPFAKEQAEGSEFTSGTEGFEH SVNGPASPALNQGS
1104	레서스 CD45RABC	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRITTMPSPVFLSSDPLFTHTTAFSPASISERENDP SETTFLSSDNTSTQVSPDSDNNAFNTTGVSSALTFHLPFHADSQTPSTGTDTQTPSGSAANTLSP TFRSDNISDV PGERSTASTFTDPI SFLATTLIPARNSSAALPARTSNTTITANTSVSYLNASETTTSP PSGSTVISTPTIATTT SKETCAEKYATIPVDLYNNKTKLFTAKLNUNENVECTNNHNTNICTNNEVL NLPECKEMQV FVSHNS CTDHKEKLDVPPSEVERFQLDCTPOVEANTTICLKWKI IETFACDKSKITY RFQCGNKTYNREGIYLENLEPEY EYKCDSE ILYNNHXYINITRLIKTDFGIPGQPNVVCVCRHEDAQGV ITWNPQRSFHNFTLCYVVKPAK KCLILDRHLTTYHLQNLKPYTNVLSLHAYIIARVQRNGTAACTCNF TTESAPFSQVQNMIVTS SDNSMRVKCEGPRDVNGFTGLVHLEVEAGNTLVNLSQS KCDFSVNNLQYST YNNLKAYYHNGKYSGE FVILRESTSYNSKALIAFLAFLIIVTS IALLVVLKYIDLHKKRSCNLDQEQE LVERDDEKQIMNVEPIHADILLETYKRIADEGRFLAEFQSI PRVFSKFFI KEARKPFNQKNNRYVDI LFYDYNRVLESEINGDAGSNYINASYIDGFEPRKRYIIAAGQPRDETVDQFWRMIWEQKATVIVMVTRECE EGNRNRCAEYWPMSMEETGTRAFGDUVVKINQHKRCPOYIIQKLMIVNKKERATGREVTHIQFTSWFPHGV PEDPHLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVKHCSAGVGRGTGTIIGIDAMLEGLEAENKVDVYGVVVKLRQRC IMVQVEAQYI LIHQALVEYNQFGETEVNLS ELHPLYLHMKRRDPPSPLEAEFQRLPSYSVRTQHI GNQENKNNNSNVIPIYDYNRVFLKHELEMSKESDHSDESSDDSDSEEP SKYINASFIMS YWKEFV MIAAQGLKETIGDFWQMIFQKRVKVI VMLTELKHGDQELCAGYWGEGKQTYGDI EVDLKDTRSSSTY LRFVFLRHSKRKDSRTVYQYQYTNWSVEQLPAEPKELVSLIQVLEKLPQKNSSEGNKHHKSTPLLIHCR DGSQQTGIFCALLNLLESAETEEDVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDVIASTYPAQNGQVKK NNHQEDKIEFDNEVDKVKQDANCUNFLGAT EKLPEAKEQATGSEFTSGTEGFEH SVNGPASPALNQGS
1105	시노물거스 CD45RABC	MTMCLWLKLLAFVFAFLDTEVFVTGQGSTLSPTGRRITTMPSPVFLSSDPLFTHTTAFSPASISERENDP SETTFLSSDNTSTQVSPDSDNNAFNTTGVSSALTFHLPFHADSQTPSTGTDTQTPSGSAANTLSP TFRSDNISDV PGERSTASTFTDPI SFLATTLIPARNSSAALPARTSNTTITANTSVSYLNASETTTSP PSGSTVISTPTIATTT SKETCAEKYATIPVDLYNNKTKLFTAKLNUNENVECTNNHNTNICTNNEVL NLPECKEMQV FVSHNS CTDHKEKLDVPPSEVERFQLDCTPOVEANTTICLKWKI IETFACDKSKITY RFQCGNKTYNREGIYLENLEPEY EYKCDSE ILYNNHXYINITRLIKTDFGIPGQPNVVCVCRHEDAQGV ITWNPQRSFHNFTLCYVVKPAK KCLILDRHLTTYHLQNLKPYTNVLSLHAYIIARVQRNGTAACTCNF TTESAPFSQVQNMIVTS SDNSMRVKCEGPRDVNGFTGLVHLEVEAGNTLVNLSQS KCDFSVNNLQYST YNNLKAYYHNGKYSGE FVILRESTSYNSKALIAFLAFLIIVTS IALLVVLKYIDLHKKRSCNLDQEQE LVERDDEKQIMNVEPIHADILLETYKRIADEGRFLAEFQSI PRVFSKFFI KEARKPFNQKNNRYVDI LFYDYNRVLESEINGDAGSNYINASYIDGFEPRKRYIIAAGQPRDETVDQFWRMIWEQKATVIVMVTRECE EGNRNRCAEYWPMSMEETGTRAFGDUVVKINQHKRCPOYIIQKLMIVNKKERATGREVTHIQFTSWFPHGV PEDPHLLKLRRRVNAFSNFFSGPIVVKHCSAGVGRGTGTIIGIDAMLEGLEAENKVDVYGVVVKLRQRC IMVQVEAQYI LIHQALVEYNQFGETEVNLS ELHPLYLHMKRRDPPSPLEAEFQRLPSYSVRTQHI GNQENKNNNSNVIPIYDYNRVFLKHELEMSKESDHSDESSDDSDSEEP SKYINASFIMS YWKEFV

[1679]

		MIAAQGLPKETIGDFWQIMFQRKVKVIVMLTELKKGQDEICAYWGEKGQTYGDIEDVMKMDTNKSSYTT LRVFE LRHSKRKSDRTVYQYQYTNWSVEQLPAE PKELVSLIQVLKEKLPQKNFSEGNKHHKSTPLLIHC RDSQQTGTFCALLNLESAETEEVVDIFQVVKALRKARPGMVSTFEQYQFLYDI IASTYPAQNGQVKK NNHGEDRIEFNEVDKVKQDANCNVNPLGATEKLPEAKEQATGSEPTSGTEGPEHVSNGPASPALNQGS
1106	인간 CD45RABC ECD	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTAFSPASTFERENDFSETTSLSPDNTSTQVSPDSDLNAS AFNTITGVSSVQTPHLPHTADSQTSPAGDTQTIFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVPPERSTASTFPTDPV SPLTTTSLAHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTSLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKY ANITVDYLYNKETKLTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPP GVEKFLQHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNTIYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEKCDSE ILYNNHKFTNASKI IKTDGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDK NLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPP RDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILLHSTSYNSK
1107	인간 CD45RO ECD	QSPTPSPTDAYLNASETTTSLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLTAKLVN ENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFLQHDCTQVEKADTTICLK WKNIETFTCDTQNTIYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEKCDSEILYNNHKFTNASKI IKTDGSPG EPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAY IIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRN ESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILLHSTSYNSK
1108	인간 CD45RA ECD	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTAFSPASTFERENDFSETTSLSPDNTSTQVSPDSDLNAS AFNTITDAYLNASETTTSLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLTAKLVNEN VECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFLQHDCTQVEKADTTICLKWK NIETFTCDTQNTIYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEKCDSEILYNNHKFTNASKI IKTDGSPGEPQ IIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIA KVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESH KNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILLHSTSYNSK
1109	인간 CD45RB	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPHTADSQTSPAGDTQTIFSGSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTSLP SGSAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECK NASVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFLQHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNTIYRFQCGN MIFDNKEIKLENLEPEHEKCDSEILYNNHKFTNASKI IKTDGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNP QRSFHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAP PSQVWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFK AYFHNGDYPGEPFILLHSTSYNSK
1110	인간 CD45RAB ECD	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTAFSPASTFERENDFSETTSLSPDNTSTQVSPDSDLNAS AFNTITGVSSVQTPHLPHTADSQTSPAGDTQTIFSGSAANAKLNPTPGSNAISDAYLNASETTTSLSPSG SAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNA SVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFLQHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNTIYRFQCGNM IFDNKEIKLENLEPEHEKCDSEILYNNHKFTNASKI IKTDGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRS FHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQ VWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAY FHNGDYPGEPFILLHSTSYNSK
1111	인간 CD45RAC ECD	QSPTPSPTGLTTAKMPSVPLSSDPLPHTHTAFSPASTFERENDFSETTSLSPDNTSTQVSPDSDLNAS AFNTITDPPERSTASTFPTDPVSPPLTTTSLAHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTSLSPSG SAVISTTTIATTPSKPTCDEKYANITVDYLYNKETKLTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNA SVSISHNSCTAPDKTLILDVPPGVEKFLQHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNTIYRFQCGNM IFDNKEIKLENLEPEHEKCDSEILYNNHKFTNASKI IKTDGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRS FHNFTLCYIKETEKDCLNLDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQ VWNMTVSMTSDNSMHVKCRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAY FHNGDYPGEPFILLHSTSYNSK
1112	인간 CD45RBC ECD	QSPTPSPTGVSSVQTPHLPHTADSQTSPAGDTQTIFSGSAANAKLNPTPGSNAISDVPPERSTASTFPT DPVSPPLTTTSLAHSSAALPARTSNTTITANTSDAYLNASETTTSLSPSGSAVISTTTIATTPSKPTCD EKYANITVDYLYNKETKLTAKLVNENVECGNNTCTNNEVHNLTECKNASVSISHNSCTAPDKTLILD VPPGVEKFLQHDCTQVEKADTTICLKWKNIETFTCDTQNTIYRFQCGNMIFDNKEIKLENLEPEHEK CDSEILYNNHKFTNASKI IKTDGSPGEPQIIFCRSEAAHQGVITWNPQRSFHNFTLCYIKETEKDCLN LDKNLIKYDLQNLKPYTKYVLSLHAYIIAKVQRNGSAAMCHFTTKSAPPSQVWNMTVSMTSDNSMHVK CRPPRDRNGPHERYHLEVEAGNTLVRNESHKNCDFRVKDLQYSTDYTFKAYFHNGDYPGEPFILLHSTSY NSK
1113	인간 CD26	MKTPKWVLGLGAAALVTIITVPVLLNKGTDDATADSRKTYTLTDVLYKNTRYLKLKLSLWISDHEYL YKQENNILVFNAEYGNSSVFLNSTFDEFGHSINDYSISPQGQFLLEYHYVVKQWRHSYTA SYDIYDLN

[1680]

		KRQLITEERIPNNQTQWVWSPVGHKLAYVWNNDIYVKIEPNLPSYRITWTGKEDIYNGITDWNVYEEVF FSAYSALWNSPNGTFLAYAQFNDTEVPLIEYSFYSDSLQYPTVVPYFKAGAVNPTVKFFVNTDSL SSVTNATSIQITAPASMLIGDHYLCVDTWATQERISLQWLRRIQNYVMDCIDYDESSGRWNCILVARQH IEMSTTGVVGRFRPSEPHFTLDGNSFYKIIISNEEGYRHICYQIDKKDCTFITKGTWEVIGIEALTSDY LYVISNEYKMPGGNNLYKIQLSDYTKVTCLSCENPERCQYYSVSFSKEAKYVQLRCSGPGPLVYTLH SSVNDKGLRVLEDNALDKMLQNVQMPKSLDFIILNETKFWYQMLPFPDFKSKKYPILLDVIAGPCS QKADTVFRLNWAITYLASTENIIVASFDRGSGYQGDKIMHAINRRLGTFEVEDQIEAARQFSKMGFVDN KRIAINGNSYGGVITSMVLGSGSGVFKGIAVAPVSRNEYYDSVYTERYMLPTPEDNLDHYRNSVTMS RAENFTQVEYLLHGTADDNVHFQQAISKALVDVGVDFQAMWYTEDDHGASSTAHQHYTHMSHTI KQCFSLP
1114	인간 CD30	MRVLLAALGLLFLGALRAFFQDRPFEDTCHGNPSHHYDKAVRRCYRCPMGLFFPTQQCPQRPTDCRKC EPDYLLDEADRCTACVTCRRDDLVEKTPCAWNSRVCECRPGMFCSTSAVNSCARCFFHSVCPAGMIVK FPGTAQKNVTCEPASPGVSPACASPENCKEPPSGTIPQAKPTFPVSPATSSASTMPVRGGTRLAQEAASK LTRAPDSPSVGRPSDDPGLSPTQPCPEGSGDCRQKCEPDYLLDEAGRCTACVSCRRDDLVEKTPCAW SSRTCECRPGMICATSNASCARCVPPYICAAETVTKPDMAEKDITFEAPLGTQPCNPTPENGAP ASTSPTQSLLDVDSQASKTLPITSPAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVLVVLVVVGSAAFLCHRRACK RIRQKHLICVFPVQTSQPKLELVDSPRRSSTQLRSGASVTEPVAERGLMSQPLMETCHSVGAAYLES PLQDASPPAGGSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELEPGRGLAGPAEPELEEL EADTHPHYEQETEPEPLGSCSDVMLSVEEKGEDPLTAASGK
1115	인간 CD33	MPLLLLLPLWAGALAMPNFWLQVQESVTVQEGLCVLVPCFTTFHPPIFYDKNSPVHGWTFREGAISR DSPVATNKLQDEVEQETQGRFRLLDGSPSRNNCSLSIVDARRRONGSYFFRMERGSTKYSYKSPQLSVHV TDLTHRPKILIPGTLEPGHSKNLTCSSVWACEQGTFFIFSWLSAAPTSLGPRTHSSVLIITPRPDHG TNLTQCVKFAAGAVTITERITIQNLVTVVPQNFTTGFPGDGSQKQETRAGVVHGAIGGAGVTALLALCLC LIFFIIVKTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSAPKHQKSKLHGPTETSSCSGAAPTVEMDDELHYASLNF HGMNPSKDTSTEYSEVRTQ
1116	인간 CD38	MANCEFSVSGDKPCCLSRRAQLCLGVSLVLILVVVLAVVVPWRQWSSGPGTTRKFPETVLARCVK YTEIHFMRHVDQCSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQVPCNKILLWSRIKDLAQFTQV QRDMFTLEDLLGLADDLTCWGEFNTSKINYQSCPDNRKDCSNNPVSFVFWKTVSRFAEAAACDVVHYM LNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLQAVVHGGREDSRDLQDPTIKELESIIISKRNIQFSCK NIYRDKFLQCVKNPDSSTSEI
1138	CS1 성숙 ECD	SGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNTIPLVTIQPEGGTIIIVTQNRNRERVDVFDGGYSLK LSKLKKNDSGIYVYVGIYSSSLQQPSTQEVVLHVVEHLSPKPVIMGLSNKNGTCTVNLTCMEHGEEDV IYTWKALQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFCVARNPVSRNFSPIILARKLCEGAADDPDSM
1139	CS1	MAGSPTCLTLILVILWQLTGSAAAGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNTIPLVTIQPEGGT IIVTQNRNRERVDVFDGGYSLKSLKLKKNDSGIYVYVGIYSSSLQQPSTQEVVLHVVEHLSPKPVIMG SNKNGTCTVNLTCMEHGEEDVIYTWKALQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFCVARNPVSRNFS PILARKLCEGAADDPDSMVLLCLLLVPLLSLFLVLGLFLWFLKREQEYIEEKKRVDICRETNPICP HSGENTYDTIPHTNRTILKEDPANIVYSTVEIPKMMENPHSLTMPDTPRLFAYENVI
42	HER2 성숙 ECD	TQVCTGTDMKRLRLPASPETHLDMRLHYQGQCVVQGNLELTYPNLSLFLQDIQEVQGVVLIHNOV RQVFLQRLRIVRGTLQFEDNYALAVLDNGDPLNNTIPVTGASFGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQ LCYQDTIILWQDIFHKNQALTLIDINRSRACHPCSPMKGSRGWESSEDCQSLRTRVCGGACRCKG PLPTDCCEHQAAGCTGPKHSDCLACHFNHSGICEHLCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTA CPVNYLSTDVSGCTLVCPHNGEVTAEADGTQRCCKSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGC KKIFGSLAFLEPFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGVLYISAWPDSLPLDSVFNQLOVIRGRIL HNGAYSLLTQGLGISWGLRLSRLGSLALIHNNHLCFVHTVFPDQLFRNPHQALLHTANRPEDEC GEGLAHCHOLCARGHGWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVVECRVLQGLPREYVYNARHCLPCHPECCQNGSV TCFGPEADQCACAHYKDPFPCVARCPSGVKFDLSYMPKWFPEDEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGP AEQRASPLT

[1681]

표 5

예시적인 어댑터

서열 번호	어댑터 설계	어댑터 서열
1082		DEMGSWDFGRRLYAIEWRLVALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEKLRREIAAVIRSNLQAYRHNGGGGSGGGSGGGLQMAQQCSQNEYFDSLLHACIPQQLACSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVRGTNAGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1083		DEGGGGSMGSWAEFKQLAAIKTRLQALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGSGGGLQMAQQCSQNEYFDSLLHACIPQQLACSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVRGTNAGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1084		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSGMSWDEFGRRLYAIEWRLVALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEKLRREIAAVIRSNLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLERCFQTEPNLEQDRKEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCTSSYANRRPCFSSLVVDETVVPPAFSDDKFIHKDLQCAQGVALQTMKEFLINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQVCFAEEGQLISKTRAAALGV
1085		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSGMSWSEFWRLGAIRERLDALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEKLRITAAATIRRFQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLERCFQTEPNLEQDRKEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCTSSYANRRPCFSSLVVDETVVPPAFSDDKFIHKDLQCAQGVALQTMKEFLINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQVCFAEEGQLISKTRAAALGV
1086		DEHHHHHHHHHHKLENLYFQGGGGGSGMSWAEFRQLAAIKTRLDALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLERCFQTEPNLEQDRKEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCTSSYANRRPCFSSLVVDETVVPPAFSDDKFIHKDLQCAQGVALQTMKEFLINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQVCFAEEGQLISKTRAAALGV
1087		DEGGGGSMGSWDFGRRLYAIEWQLYALGGTEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEKLRREIAAVIRENLQAYRHNGGGGSGGGSGGGLQMAQQCSQNEYFDSLLHACIPQQLACSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVRGTNAGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1088		DEGGGGSMGSWSEFWRLGAIRERLDALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEKLRITAAATIRRFQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLERCFQTEPNLEQDRKEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCTSSYANRRPCFSSLVVDETVVPPAFSDDKFIHKDLQCAQGVALQTMKEFLINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQVCFAEEGQLISKTRAAALGVGGGGSGGGGSGGGGSGMSWSEFWRLGAIRERLDALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEKLRITAAATIRRFQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1124		DEGGGGSMGSWSEFWRLGAIRERLDALGGSEAEIAAFEKEIAAFESSELQAYKKGKGNFEVEKLRITAAATIRRFQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSLERCFQTEPNLEQDRKEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCTSSYANRRPCFSSLVVDETVVPPAFSDDKFIHKDLQCAQGVALQTM

[1682]

		KQEFLINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGQEVCF AEEGQKLISKTRAAALGVGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1125		DEMGSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESEL QAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGSGGG GSGLEKCPQT ENPLECQDEEELQRYIQESQALAKRSCGLFQK LGEYVLQNAFLVAYTKKAPQLTS SELMAITRMAATAATCCQLS EDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNFVGQCTSSYANRR PCFSSLVUDET YVFFAFSDDKFI FHKDLQQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGQEVCF KLIKTRAAALGVGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1126		DEMGSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESEL QAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGSGGG GSGQESQALAKRSCGLFQKLEUYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEM TFVNFVGQCTSSYANRRPCFS SLVUDET YVFFAFSDDKFIFH KDLQQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGL LEKCCQGQEVCF AEEGQKLISKTRAAALGVGGGSGGGGSGGG GSHHHHHHHHH
1127		DEMGSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESEL QAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGSGGG GSGYIQESQALAKRSCGLFQKLEUYLQNAFLVAYTKKAPQLT SSELMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIR HEMTFVNFVGQCTSSYANRRPCFS SLVUDET YVFFAFSDDKFI IFHKDLQQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKQITEEQLEAVIADF SGLEKCCQGQEVCF AEEGQKLISKTRAAALGVGGGSGGGGSGGG GSHHHHHHHHH
1128		DEMGSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESEL QAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGSGGG GSGGEEELQRYIQESQALAKRSCGLFQKLEUYLQNAFLVAYTK KAPQLTSSELMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGH LCIRHEMTFVNFVGQCTSSYANRRPCFS SLVUDET YVFFAF SDDKFI FHKDLQQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKQITEEQLE AVIADFSGLEKCCQGQEVCF AEEGQKLISKTRAAALGVGGGSGGG GSGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1129		DEGGGSGMSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAA FESELQAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGG GSGGGSGGLEKCPQTENPLECQDEEELQRYIQESQALAKRSC GLFQKLEUYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRMAATAAT CCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNFVGQCTSS YANRRPCFSS LVUDET YVFFAFSDDKFI FHKDLQQAQGVALQTM KQEF LINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGQEVCF AEEGQKLISKTRAAALGVGGGSGGGGSGGGSGMSWSEFWARLG AIRERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESELQAYKGNPEVEKRL YTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGGSGGGGSHHHHHHHHH
1130		DEMGSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESEL QAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGSGGG GSGQESQALAKRSCGLFQKLEUYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEM TFVNFVGQCTSSYANRRPCFS SLVUDET YVFFAFSDDKFIFH KDLQQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGL LEKCCQGQEVCF AEEGQKLISKTRAAALGVGGGSGGGGSGGG GMSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESEL QAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGSGGG GSHHHHHHHHH
1131		DEMGSWSEFWARLGAI RERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESEL QAYKGNPEVEKRLYTAGT IKRFLQAYRHNGGGGSGGGSGGG GSGQESQALAKRSCGLFQKLEUYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEM TFVNFVGQCTSSYANRRPCFS SLVUDET YVFFAFSDDKFIFH KDLQQAQGVALQTMKQEF LINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGL LEKCCQGQEVCF AEEGQKLISKTRAAALGVGGGSGGGGSGGG GSHHHHHHHHH

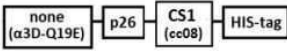
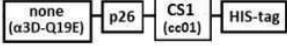
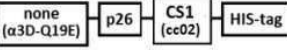
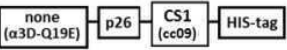
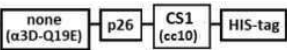
[1683]

1132		DEMGSWSEFWARLGAIERERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESSEL QAYKKGNGNEVEKLRITAGTIKRFLQAVRHNGGGGGGGGGGGGG GSGQESQALAKRSCGLFQKLGEYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSE LMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIGHLCIRHEM TPVNPVGVCCTSSYANRRPCFSSLVVDEITYVPFASDDKFIH KDLCAQAGVALQTMKEFLINLVKQKQITEEQLEAVIADFSGL LEKCCQGGQEQVCFAEEGQKLIHSTRALGVGGGGGGGGGGGG GSMGWSSEFWARLGAIERERLDALGGSEAEAAFEKEIAAFESSEL QAYKKGNGNEVEKLRITAGTIKRFLQAVRHNGGGGGGGGGGGGG GSHHHHHHHHHH
1141		QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGDFSRYSWMSWRQAPGKG LEWIGEIINPTSSINFTPSLKDVKFISRDNAKNTLYLQMSKVR EDTALYVCARGNYRYRGDAMDYWGQTSVTVSGGGGGGGGGGG GGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVTSISGYSLHWYQ KPGQPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEE DAATYYCQHSRELPTFTFGSGTKLEIKGGGGGGGGGGGGGG KCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEY LQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKL ACGEGAADIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSYANRRPCFSS LVVDEITYVPFASDDKFIHSTRALGVGGGGGGGGGGGGGG KQPKITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKLIH TRALGV
1142		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVTSISGYSLHWYQK GQPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAA TYYCQHSRELPTFTFGSGTKLEIKGGGGGGGGGGGGGGGG GGGLVQPGGSLKLSCAASGDFSRYSWMSWRQAPGKLEWIG EINPTSSINFTPSLKDVKFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTAL YVCARGNYRYRGDAMDYWGQTSVTVSGGGGGGGGGGGGGGG KCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEY LQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKL ACGEGAADIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSYANRRPCFSS LVVDEITYVPFASDDKFIHSTRALGVGGGGGGGGGGGGGG KQPKITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKLIH TRALGV
1143		LEKCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGE YVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDK LLACGEGAADIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSYANRRPCF SSLVVDEITYVPFASDDKFIHSTRALGVGGGGGGGGGGGGGG QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGDFSRYSWMSWRQAPGKLEWIG EINPTSSINFTPSLKDVKFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTAL YVCARGNYRYRGDAMDYWGQTSVTVSGGGGGGGGGGGGGGG MDYWGQTSVTVSGGGGGGGGGGGGGGGSDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRASKSVTSISGYSLHWYQKPGQPKLLIYLASNLESG VVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAAATYYCQHSRELPTFTGS GKLEIK
1144		LEKCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGE YVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDK LLACGEGAADIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSYANRRPCF SSLVVDEITYVPFASDDKFIHSTRALGVGGGGGGGGGGGGGG QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGDFSRYSWMSWRQAPGKLEWIG EINPTSSINFTPSLKDVKFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTAL YVCARGNYRYRGDAMDYWGQTSVTVSGGGGGGGGGGGGGGG GTSVTVS
1145		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVTSISGYSLHWYQK GQPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAA TYYCQHSRELPTFTFGSGTKLEIKGGGGGGGGGGGGGGGG GGGLVQPGGSLKLSCAASGDFSRYSWMSWRQAPGKLEWIG EINPTSSINFTPSLKDVKFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTAL YVCARGNYRYRGDAMDYWGQTSVTVSGGGGGGGGGGGGGGG GTSVTVS

[1684]

		SGGGLVQPGGSLKLSCAASGDFDSRYWMSWVRQAPGKLEWIGE INPTSSINFTPSLKDVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALY YCARGNYRYGDAMDYWGQGTSTVTSGGGSGGGSGGGSGGLE KCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYY LQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSVANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQGVQALQTMKQEFLLINLVK QKPGQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVCFAEEGQKLISK TRAAALGVGGGSGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATI SCRASKSVSTSGYSYLHWYQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPAR FSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFGSGTKLE IKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATI DFTLNHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFGSGTKLEIK
1146		QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGDFDSRYWMSWVRQAPGK LEWIGEINPTSSINFTPSLKDVFISRDNAKNTLYLQMSKVR EDTALYYCARGNYRYGDAMDYWGQGTSTVTSGGGSGGGSG GGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQ KPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEE DAATYYCQHSRELPTFGSGTKLEIKGGGSGGGSGGGSGGLE KCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYY LQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSVANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQGVQALQTMKQEFLLINLVK QKPGQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVCFAEEGQKLISK TRAAALGVGGGSGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQR CAASGDFDSRYWMSWVRQAPGKLEWIGEINPTSSINFTPSLK DKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALYYCARGNYRYGDAMD YWGQGTSTVTSGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQR ATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFGSGT KLEIK
1147		DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQK GPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDA ATYYCQHSRELPTFGSGTKLEIKGGGSGGGSGGGSGGGSDIV SGGGLVQPGGSLKLSCAASGDFDSRYWMSWVRQAPGKLEWIGE INPTSSINFTPSLKDVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALY YCARGNYRYGDAMDYWGQGTSTVTSGGGSGGGSGGGSGGLE KCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYY LQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSVANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQGVQALQTMKQEFLLINLVK QKPGQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVCFAEEGQKLISK TRAAALGVGGGSGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQR CAASGDFDSRYWMSWVRQAPGKLEWIGEINPTSSINFTPSLK DKVFISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALYYCARGNYRYGDAMD YWGQGTSTVTSGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQR ATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQKPGQPPKLLIYLASNLESGV PARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFGSGT KLEIK
1148		QVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGDFDSRYWMSWVRQAPGK LEWIGEINPTSSINFTPSLKDVFISRDNAKNTLYLQMSKVR EDTALYYCARGNYRYGDAMDYWGQGTSTVTSGGGSGGGSG GGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYLHWYQ KPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNHPVEE DAATYYCQHSRELPTFGSGTKLEIKGGGSGGGSGGGSGGLE KCFQTNPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYY LQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLL ACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPVGVCCTSSVANRRPCFSS LVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQGVQALQTMKQEFLLINLVK QKPGQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGGQEQEVCFAEEGQKLISK TRAAALGVGGGSGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATI

[1685]

		SCRASKSVSTSGSYLVHWYQKPGQPKLLIYLASNLESQVPA FSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATVYCQHSRELPFTFGSGTKLE IKGGGSGGGGSAGGGSQVLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAAGF DPSRYWMSWVRQAPGKLEWIGENPTSTINFPSLKDQVFI SDNAKNTLVLMKSVRSEDALTYVCARGNYRYRGDAMDYWGQGT SVTVS
1150	α 3D Q19E-p26-cc08.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA YKKGKNPEVEALRKEAAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA GLEKCFQIENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLG EYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSSELMATIRMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQAGVALQTMKQEFLLN LVKQKQIITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKL ISKTRALGVGGGSGGGSGGGSGMGSWVEFARLSAIVRL DALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAAYKKGKNPEVEILRHAAG IRWQLQAYRHNGGGGSGGGSGGGSHHHHHHHHHH
1151	α 3D Q19E-p26-cc01.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA YKKGKNPEVEALRKEAAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA GLEKCFQIENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLG EYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSSELMATIRMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQAGVALQTMKQEFLLN LVKQKQIITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKL ISKTRALGVGGGSGGGSGGGSGMGSWVEFARLSAIVRL EALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAAYKKGKNPEVEILRHAAG IRSNLQAYRHNGGGGSGGGSGGGSHHHHHHHHHH
1152	α 3D Q19E-p26-cc02.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA YKKGKNPEVEALRKEAAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA GLEKCFQIENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLG EYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSSELMATIRMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQAGVALQTMKQEFLLN LVKQKQIITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKL ISKTRALGVGGGSGGGSGGGSGMGSWVEFARLSAIVRL EALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAAYKKGKNPEVEILRHAAG IRQKLQAYRHNGGGGSGGGSGGGSHHHHHHHHHH
1153	α 3D Q19E-p26-cc09.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA YKKGKNPEVEALRKEAAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA GLEKCFQIENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLG EYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSSELMATIRMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQAGVALQTMKQEFLLN LVKQKQIITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKL ISKTRALGVGGGSGGGSGGGSGMGSWVEFARLSAIVRL EALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAAYKKGKNPEVEILRHAAG IRDELQAYRHNGGGGSGGGSGGGSHHHHHHHHHH
1154	α 3D Q19E-p26-cc10.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA YKKGKNPEVEALRKEAAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA GLEKCFQIENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLG EYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSSELMATIRMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQAGVALQTMKQEFLLN LVKQKQIITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKL ISKTRALGVGGGSGGGSGGGSGMGSWVEFARLSAIVRL EALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQAAYKKGKNPEVEILRHAAG IRQHLQAYRHNGGGGSGGGSGGGSHHHHHHHHHH
1155	α 3D Q19E-p26-cc12.HIS 	MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA YKKGKNPEVEALRKEAAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEKEIAAFSESELQA GLEKCFQIENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLG EYVLQNAFLVAYTKKAPQLTSSSELMATIRMAATAATCCQLSED KLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTFVNPGVGQCCTSSYANRRPC FSSLVVDETYVPPAFSDDKFIHFKDLCAQAGVALQTMKQEFLLN LVKQKQIITEEQLEAVIADFSGLEKCCQGGQEQVCFAEEGQKL

[1686]

1162	$\alpha 3D(Q19E)$.3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS	MGSAWFFKQRLAAATKRLAALGGSGSEAEAAFAFEKIEAAFESELQAYKGNPPEALRKEAAAREDELQAYRNHNGGGSGGGSGGGSGGGSGGLEKRCQFTENPLECQDQKGEELQYQESQALAKRSQGLFGKQLFQYVYLQNAFLVAYTKKAPOLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGGAADIIGHLICIREHMTFVNWPGVGCCTSSYANRRPFCSSVLVDETVPPAFSDDKFTFHKDLQAGVQALQTMQGFILNLVVKNGQPIITEEQLEAVIADFSGLLEKCKCQGCQCEVCFAEFGQKLTAKRAALQVGVGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGWWEFNMLRLSAIKYRLKALGGSEAEAAFAFEKIEAAFESELQAYKGNPPEVLLRKEAACATRAQLQAYRNHNGGGSGGGSGGGSGGGSGHHHHHHHHHH
1163	$\alpha 3D(Q19E)$.3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS	MGSAWFFKQRLAAATKRLAALGGSGSEAEAAFAFEKIEAAFESELQAYKGNPPEALRKEAAAREDELQAYRNHNGGGSGGGSGGGSGGGSGGLEKRCQFTENPLECQDQKGEELQYQESQALAKRSQGLFGKQLFQYVYLQNAFLVAYTKKAPOLTSSELMAITRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGGAADIIGHLICIREHMTFVNWPGVGCCTSSYANRRPFCSSVLVDETVPPAFSDDKFTFHKDLQAGVQALQTMQGFILNLVVKNGQPIITEEQLEAVIADFSGLLEKCKCQGCQCEVCFAEFGQKLTAKRAALQVGVGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGWWEFNMLRLSAIKYRLKALGGSEAEAAFAFEKIEAAFESELQAYKGNPPEVLLRRLAADITREBLQAYRNHNGGGSGGGSGGGSGGGSGHHHHHHHHHH

표 6

예시적인 ADBD CAR 서열

서열 번호	CAR 설계	CAR 서열
1089	CTsp-Flag-GS 링커- α 3D(Q19E)-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSAWAEFKQLAAIKTRLEALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHNGQAGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1090	CTsp-Flag-GS 링커-cg06-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSDWDEFGRRLYAI EWRLYALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVEKLR EIAAVIRSNLQAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1091	CTsp-Flag-GS 링커-bc40-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSEFWRLGATRERLDALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVEKLR EIAAVIRSNLQAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1092	CTsp-Flag-GS 링커-af03-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSWFEPYDRLNATDRLWALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVENLRVHAAAIREWQLAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1093	CTsp-Flag-GS 링커-af05-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSWLEFYHRLNATDRLWALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVESLRVHAAAIREWQLAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1133	CTsp-Flag-GS 링커-af59-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSWFEPYDRLNATDRLWALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVESLRVHAAAIREWQLAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1134	CTsp-Flag-GS 링커-af83-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSWSEFYHRLNATDRLWALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVESLRVHAAAIREWQLAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1135	CTsp-Flag-GS 링커-af99-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSWSEFYHRLNATDRLWALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVESLRHAAAIREWQLAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
1136	CTsp-Flag-GS 링커-af101-GS 링커-CD8H-TM-41BB-CD3 ζ	MAFLWLLSCWALLGTTFGDYKDDDDRGGGGSGGGGSMGSWSEFYHRLNATDRLWALGGSEAEIAAFEEKIAAFSESLQAYKKGKGNPEVESLRHAAAIREWQLAYRHNGGSGSGGGSGSGTTTPAPRFPPTAPFTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKRLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFEEEEE GGCCELRVKFSRSADAPAYKQGNQLYNE LNLGRREEYDVLDRRGRDP EMGGKFR RNKPFQEGLYNELQKDMAEAYSEI GMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR

[1689]

[1690] 실시예 2. D-도메인 CAR T 세포는 D 도메인 표적을 발현하는 종양 세포를 사멸시킨다.

[1691] 1:4 내지 1:64 범위의 효과기 세포 대 표적 세포비를 사용하여 종양의 패널 상에서 ADBD CAR 발현 T 세포의 세포용해 활성도를 평가하였다. CD123-결합 CAR(cg06, 서열번호 1090); BCMA 결합 CAR(bc40, 서열번호 1091)의 세포용해 활성도를 공지된 표적-특이성을 갖지 않는 CAR(α 3D-Q19E, 서열번호 1089)과 비교하였다.

[1692] 제시된 CAR을 발현하는 10,000개의 T 세포를 증가하는 수의 CD123⁺/BCMA⁻ 종양 표적(MOLM13)(도 1A); CD123⁻/BCMA⁺ 종양 표적(H929)(도 1B); CD123⁻ 종양 표적(RAJI)(도 1C); 또는 CD123⁺/BCMA⁻ 종양 표적(MOLM13)(도 1D)과 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다.

[1693] 실시예 3. 어댑터 결합은 어댑터 및 CAR 결합 특이성과 연관된다.

[1694] 주카트 NFAT-루시퍼라제 리포터 세포에 음성 대조군 CAR(α 3D-Q19E, 서열번호 1089), p26-결합 CAR(af03, 서열번호 1092) 또는 BCMA-결합 CAR(bc40, 서열번호 1091)을 형질도입하였다. 도 2A에서, CAR 형질도입된 주카트 세포를 0.5 μ g의 어댑터 단백질(서열번호 1082 내지 1085)과 4°C에서 20분 동안 인큐베이션시키고, 세척하고, 이어서 항-HIS PE(클론 J095G46, 20분 동안 4°C)로 염색하였다. 모의 형질도입된 주카트 세포에 대한 FLAG 염색(클론 L5)에 기초한 CAR 발현을 또한 평가하였다(도 2B).

[1695] 실시예 4. 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터 특이성이 표적 세포의 용해를 유도한다.

[1696] 40,000개의 CD123⁺BCMA⁻ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 BCMA-결합 CAR(bc40, 서열번호 1091)이 형질도입된

20,000개의 T 세포(1:2의 E:T비, 공여자 D14-053017, 7일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 다양한 어댑터(서열번호 1082 내지 1084)와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 MOLM13-GFP/ 루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다(도 3A 참조). 동일한 비율에서 배양된 CD123-특이적 CAR T 세포(cg06, 서열번호 1090)의 대조군을 용해에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다.

[1697] **도 3B에서**, 40,000개의 $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 p26-결합 CAR(Af03, 서열번호 1092) 또는 Af05, 서열번호 1093)이 형질도입된 20,000개의 T 세포(1:2의 E:T비, 공여자 D16-061317, 7일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 어댑터(cg06-p26, 서열번호 1084)와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 MOLM13-GFP/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 동일한 비율에서 배양된 CD123-결합 CAR T 세포(cg06, 서열번호 1090)의 대조군을 용해에 대한 양성 대조군으로서 사용하였다.

[1698] **도 3C에서**, 40,000개의 $BCMA^{+}$ NCI H929-GFP/루시퍼라제 세포를 모의 형질도입되거나 또는 p26-결합 CAR(Af03, 서열번호 1092 또는 Af05, 서열번호 1093)이 형질도입된 10,000개의 T 세포(1:4의 E: T, 공여자 D15-062017, 8일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 어댑터(bc40-p26, 서열번호 1085)와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 NCI-H929-GFP/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다.

[1699] **실시예 5. 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터 특이성은 CAR T 세포에 의한 사이토카인 생산을 유도한다.**

[1700] BCMA-결합 CAR(bc40, 서열번호 1091)이 형질도입된 공여자 D14-053017 T 세포를 $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13 세포(25,000개 T 세포 및 표적 세포)의 존재 또는 부재 하에서 다양한 어댑터(cg06-BCMA, 서열번호 1082; α 3D-BCMA, 서열번호 1083; 또는 cg06-p26, 서열번호 1084)와 함께 밤새 배양하였다. 배양된 상청액을 수집하고, IL-2(도 4A) 및 IFN- γ (도 4B)의 생산에 대해서 평가하였다. **도 4C 및 도 4D에서**, p26-결합 CAR(Af03, 서열번호 1092 또는 Af05, 서열번호 1093)이 형질도입된 공여자 D15-062017 T 세포를 $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM13 세포(25,000개의 T 세포 및 표적 세포)의 존재 또는 부재 하에서 CD123 결합 어댑터(cg06p26, 서열번호 1084) 어댑터와 함께 밤새 배양하였다. 배양된 상청액을 수집하고, IL-2(도 4C) 및 IFN- γ (도 4D)의 생산에 대해서 평가하였다.

[1701] **실시예 6. CAR T 세포는 CAR에 의해서 결합되고, 어댑터에 의해서 인식되는 AD를 발현하는 종양에 결합되는 어댑터에 대한 노출 후에 증식한다.**

[1702] **도 5에서**, AFP-결합 CAR(Af03, 서열번호 1092)이 형질도입된 공여자 D16-062717 세포를 CFSE 표지하였고(0.5μ M에서 10분), 이어서 미토마이신-C 처리된 $CD123^{-}BCMA^{+}$ NCI-H929 세포(25,000)의 존재 또는 부재 하에서 CD123-결합 어댑터(cg06-p26, 서열번호 1084) 또는 BCMA-결합 어댑터(bc40-p26, 서열번호 1085)의 존재 하에서 72시간 동안 배양하였다(25,000). 72시간에, 세포를 CD3에 대해서 염색하였고, 이어서 유세포 분석법을 통해서 $CD3^{+}$ 세포의 절대수에 대해서 분석하였다.

[1703] **실시예 7. 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터 특이성은 CAR T 세포에 의한 신호전달을 유도한다.**

[1704] BCMA-결합 CAR(bc40, 서열번호 1091)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 $CD123^{+}BCMA^{-}$ MOLM14 세포의 존재 또는 부재 하에서 다양한 어댑터(cg06-BCMA, 서열번호 1082; α 3D-BCMA, 서열번호 1083; 또는 cg06-p26, 서열번호 1084)의 존재 하에서 5시간 동안 배양하고, 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다(도 6A).

[1705] p26-결합 CAR(af03, 서열번호 1092)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 $BCMA^{+}$ NCI-H929 세포의 존재 또는 부재 하에서 어댑터(α 3DQ19E-BCMA, 서열번호 1086; bc40-p26, 서열번호 1085)의 존재 하에서 5시간 동안 배양하였다, 이어서 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다(도 6B).

[1706] **도 6A 및 도 6B는 매칭 CAR의 어댑터 결합: 어댑터 및 표적: 어댑터가 CAR-발현 주카트 NFAT-루시퍼라제 리포터 세포에 의해서 신호전달을 유도하는 방법을 나타낸다.**

[1707] **실시예 8. D 도메인 또는 ScFv를 함유하는 어댑터는 표적 세포의 CAR 세포:어댑터 매개된 용해를 유도한다.**

- [1708] BCMA AD를 갖는 CD123-결합 어댑터(서열번호 1082)를 대조군 CAR(α 3DQ19E, 서열번호 1089), BCMA-결합 CAR(bc40, 서열번호 1091) 또는 국제 특허 공개 제WO 2010/104949 A2호로부터 획득된 BCMA-특이적 scFv CAR(c11D5-3)과 기능하는 능력에 대해서 평가하였다.
- [1709] 40,000개의 CD123⁺BCMA⁻ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 대조군 CAR(서열번호 1089), BCMA-결합 CAR(서열번호 1091) 또는 BCMA-결합 scFv CAR(c11D5-3)이 형질도입된 20,000개의 T 세포(1:2의 E:T비, 공여자 D14-062717, 9 일)의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 Cg06-BCMA 어댑터(서열번호 1082)와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 MOLM13-GFP/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 실선은 계산된 3-파라미터 비선형 곡선을 나타내고, c11D5-3에 대한 점선은 단지 예시의 목적을 위해서 존재한다(도 7A). CD123⁺BCMA⁻ MOLM13-GFP/루시퍼라제 세포를 어댑터 단백질의 부재 하에서 형질도입된 T 세포와 함께 도 7A에서와 동일한 실험으로 배양하였다(도 7B).
- [1710] 도 7A 및 7B는 BCMA 항원 결정기를 갖는 CD123-특이적 어댑터가 BCMA-특이적 D 도메인 CAR(bc40) 또는 BCMA-특이적 scFv CAR(c11D5-3)과 함께 기능할 수 있음을 나타낸다.
- [1711] 실시예 9. 다수의 어댑터의 사용은 CAR 세포를 다수의 항원 표적에 표적화한다.
- [1712] p26-결합 CAR(af03, 서열번호 1092)이 형질도입된 10⁵개의 주카트 NFAT-루시퍼라제를 총 0.5 μ g의 어댑터(서열번호 1084, 서열번호 1085)와 함께 제시된 비로 20분 동안 4°C에서 인큐베이션시키고, 세척하고, 이어서 CD123-Fc 및 바이오틴일화된 BCMA(각각 0.5 μ g/(20분 동안 4°C))와 함께 인큐베이션시키고, 세척하고, 이어서 항-Fc A488 및 스트렙타비딘-PE로 결합을 검출하였다. 도 8A는 각각의 표적 단백질에 대한 CD123-결합 및 BCMA-결합의 유세포 분석법 분석을 제공하고, 도 8B는 도 8A에 제시된 A488 MFI(CD123-결합, 좌측 축) 및 PE MFI(BCMA-결합, 우측 축) 유세포 분석법 데이터의 평균 형광 강도(MFI)의 비교를 제공한다.
- [1713] 도 8A 및 도 8B는 AFP-특이적 CAR이 다양한 어댑터 단백질과의 인큐베이션을 통해서 CD123 및 BCMA-결합 능력을 동시에 가질 수 있다는 것을 나타낸다.
- [1714] 실시예 10. CAR 신호전달을 향상시키기 위한 이중 결합 도메인 어댑터의 사용
- [1715] p26-결합 CAR(af03, 서열번호 1092)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 CD123⁺ MOLM13 또는 CD123-결합 MOLM13 세포의 존재 하에서 CD123-결합 어댑터(cg06-p26, 서열번호 1084) 또는 2가 어댑터(cg06-p26-cg06, 서열번호 1087)의 존재 하에서 5시간 동안 배양하고, 이어서 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다. CRISPR/Cas9 유전자 조작 기술을 사용하여 CD123 결합 세포를 생성시켰다(도 9A). p26-결합 CAR(af03, 서열번호 1092)이 이미 형질도입된 50,000개의 리포터 세포를 50,000개의 BCMA⁺ U266 세포의 존재 또는 부재 하에서 BCMA-결합 어댑터(bc40-p26, 서열번호 1085) 또는 2가 어댑터((bc40-p26-bc40, 서열번호 1088)의 존재 하에서 5시간 동안 배양하고, 이어서 루시퍼라제 활성도에 대해서 평가하였다(도 9B).
- [1716] 도 9A 및 9B는 이중-결합 도메인 어댑터 단백질이 단일-결합 도메인 어댑터 단백질보다 CAR-발현 주카트 세포에 의해서 향상된 신호전달을 유도한다는 것을 나타낸다.
- [1717] 실시예 11. CD45 특이적 D-도메인 CAR T 세포는 CD45 발현 표적 세포를 사멸시킨다.
- [1718] T-세포는 CD45 특이적 D 도메인을 포함하는 CAR이 형질도입될 것이다. CRISPR/Cas9 유전자 조작 기술을 사용하여 인간 CD45 특이적 D 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 CD45- CAR T-세포를 생성시킬 것이다. CD45 특이적 gRNA 및 crRNA 및 Cas9를 상업적인 공급원으로부터 획득할 것이다. 세포 증식, 생존력 및/또는 세포독성에 대한 검정, 예를 들어 7-AAD 염색 및 크로뎀 방출 검출을 사용하여 CD45- CAR T 세포의 자가-용해 활성도를 평가할 것이다. CD45- CAR T-세포의 자가-용해를 CD45 특이적 D 도메인을 포함하는 동일한 CAR을 발현하는 CD45+ 대조군 CAR T-세포와 비교할 것이다.
- [1719] 1:4 내지 1:64 범위의 효과기 세포 대 표적 세포비를 사용하여 CD45+ 표적 세포의 패널 상에서 인간 CD45 특이적 D 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 CD45- T 세포의 세포용해 활성도를 평가할 것이다. CD45- CAR T 세포의 세포용해 활성도를 공지된 표적-특이성이 없는 CAR과 비교할 것이다.
- [1720] 실시예 12. CD45 특이적 어댑터는 표적 세포의 용해를 지시하였다.

[1721] CRISPR/Cas9 유전자 조작 기술을 사용하여 CD45- CAR T-세포를 생성시킬 것이다. CD45 특이적 gRNA 및 crRNA 및 Cas9를 상업적인 공급원으로부터 획득할 것이다. 세포 증식, 생존력 및/또는 세포독성에 대한 검정, 예를 들어 7-AAD 염색 및 크로뮴 방출 검출을 사용하여 CD45- CAR T 세포의 자가-용해 활성도를 평가할 것이다. CD45- CAR T-세포의 자가-용해를 CD45+ 대조군 CAR T-세포와 비교할 것이다.

[1722] 1:4 내지 1:64 범위의 효과기 세포 대 표적 세포비를 사용하여 CD45+ 표적 세포의 패널 상에서 인간 CD45 특이적 D 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 CD45- T 세포의 세포용해 활성도를 평가할 것이다. CD45- CAR T 세포의 세포용해 활성도를 공지된 표적-특이성이 없는 CAR과 비교할 것이다.

[1723] CD45+ 표적 세포를 p26-결합 CAR이 형질도입된 CD45- T 세포의 존재 또는 부재 하에서 16시간 동안 CD45 특이적 D 도메인 및 p26을 포함하는 다양한 어댑터와 함께 인큐베이션시킬 것이다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가할 것이다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 표적 세포의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가할 것이다. 동일한 비율에서 배양된 CD45-특이적 CAR T 세포의 대조군을 용해에 대한 양성 대조군으로서 사용할 것이다.

[1724] **실시예 13. 절두된 p26을 포함하는 어댑터는 세포독성 검정에서 개선된 생물활성을 갖는다.**

[1725] p26 구조의 분석은, 응집 및/또는 단백질분해에 대한 가능성을 증가시킨다고 예측된 잔기의 N-말단 스트레치를 나타내었다. 이러한 N-말단 서열은 또한 예측된 다이설파이드 결합 쌍을 함유하는데, 이는 시스테인이 짝을 이루지 않은 경우 단백질을 잠재적으로 탈안정화시킬 수 있거나 또는 다이설파이드 결합이 형성된 경우 최적 미만의 단백질 컨포메이션을 강화시킬 수 있다. 이러한 잠재적인 개발 책임을 제거하기 위해서, p26의 N-말단 절두된 변이체를 제조하였다. p26(G17-V229)(서열번호 1122)에서, p26의 첫 번째 16개 잔기를 제거하여 시스테인의 다이설파이드 쌍(C4 - C13)을 제거하였다. p26(K23-V229)(서열번호 1120)에서, p26의 첫 번째 22개 잔기를 제거하여 예측된 알부민 3 도메인의 시작부를 추가로 제거하였다. p26(Q26-V229)(서열번호 1118)에서 첫 번째 25개 잔기를 제거하여 K23 절두부를 지나서 2개의 소수성 잔기(YI)를 제거하였고, 따라서 p26의 예측된 구상(globular) 영역을 갖는 N-말단 플러시(flush)를 제조하였다. FcRn에 대한 전장 및 절두된 p26의 결합을 ELISA를 사용하여 평가하였다. 전장 p26 또는 절두된 p26(Q26-V229) 변이체를 포함하는 어댑터는 pH 의존적 방식으로 FcRn에 결합하고, pH 7.4에서보다 pH 6.0에서 더 높은 결합 친화도가 관찰되었다.

[1726] 전장 p26 또는 절두된 p26(G17-V229), p26(K23-V229) 또는 p26(Q26-V229) 변이체를 포함하는 어댑터의 생물활성을 다양한 루시퍼라제-기반 세포독성 검정으로 시험하였다. 놀랍게도, 절두된 p26을 포함하는 어댑터는 전장 p26을 포함하는 어댑터보다 더 높은 생물활성도를 가졌다.

[1727] 40,000개의 BCMA⁺ NALM6/루시퍼라제 세포를 p26-결합 CAR(Af59, 서열번호 1133)이 형질도입된 10,000개의 T 세포(1:4의 E:T비)의 존재 하에서 16시간 동안 어댑터 BCMA(bc98)-p26 JPE(서열번호 1124), BCMA(bc98)-p26(서열번호 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)(서열번호 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229)(서열번호 1127) 또는 BCMA(bc98)-p26(G17-V229)(서열번호 1128)과 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 NALM6/루시퍼라제의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 절두된 p26 변이체를 포함하는 어댑터는 전장 p26을 포함하는 어댑터보다 더 높은 생물활성도를 가졌다. 어댑터에 대해서 측정된 EC50 값은 하기와 같았다.

어댑터	EC50
BCMA(bc98)-p26 JPE	1.135
BCMA(bc98)-p26	1.962
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0.1294
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0.2232
BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0.367

[1728]

[1729] 40,000개의 BCMA⁺ NCI H929/루시퍼라제 세포를 p26-결합 CAR(Af59, 서열번호 1133)이 형질도입된 10,000개의 T 세포(1:4의 E:T비)의 존재 하에서 16시간 동안 어댑터 BCMA(bc98)-p26 JPE(서열번호 1124), BCMA(bc98)-p26(서열번호 1125), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)(서열번호 1126), BCMA(bc98)-p26(K23-V229)(서열번호 1127) 또는 BCMA(bc98)-p26(G17-V229)(서열번호 1128)과 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 NCI H929/루시퍼라제 세포의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 절두된 p26 변이체를 포함하는 어댑터는 전장 p26을 포함하는 어댑터보다 더 높은 생물활성도를 가졌다. 어댑터에 대해서 측정된 EC50 값은 하기와 같았다.

어댑터	EC50
BCMA(bc98)-p26 JPE	0.367
BCMA(bc98)-p26	0.3869
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0.04357
BCMA(bc98)-p26(K23-V229)	0.06069
BCMA(bc98)-p26(G17-V229)	0.1318

[1730]

[1731]

절두된 p26에서 Q127P 치환의 존재는 어댑터의 생물활성도를 변경하지 않았다. 40,000개의 BCMA⁺ NCI H929/루시퍼라제 세포를 p26-결합 CAR(Af59, 서열번호 1133)이 형질도입된 10,000개의 T 세포(1:4의 E:T비)의 존재 하에서 16시간 동안 어댑터 BCMA(bc98)-p26(서열번호 1124), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)(서열번호 1126) 또는 BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P(서열번호 1131)와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 NCI H929/루시퍼라제 세포의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 절두된 p26 변이체를 포함하는 어댑터는 전장 p26을 포함하는 어댑터보다 더 높은 생물활성도를 가졌다. Q217P 치환을 갖거나 갖지 않는 절두된 p26 변이체를 포함하는 어댑터는 실질적으로 동일한 생물활성도를 가졌다. EC50 값은 하기와 같았다.

어댑터	EC50
BCMA(bc98)-p26	0.5243
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)	0.1142
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P	0.143

[1732]

[1733]

절두된 p26 변이체를 포함하는 2가 어댑터는 또한 전장 p26을 포함하는 상응하는 어댑터보다 더 양호하게 기능하였다. 40,000개의 BCMA⁺ NCI H929 /루시퍼라제 세포를 p26-결합 CAR(Af59, 서열번호 1133)이 형질도입된 10,000개의 T 세포(1:4의 E:T비)의 존재 하에서 16시간 동안 어댑터 BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98)(서열번호 1129), BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98)(서열번호 1132) 또는 BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98)(서열번호 1130)와 함께 인큐베이션시켰다. 16시간 후, 세포를 세척하고, 루시퍼라제 활성도를 평가하였다. T 세포 또는 어댑터 단백질의 부재 하에서 배양된 NCI H929/루시퍼라제 세포의 웰을 기준으로 용해 백분율을 평가하였다. 절두된 p26 변이체를 포함하는 어댑터는 전장 p26을 포함하는 어댑터보다 더 높은 생물활성도를 가졌다. Q217P 치환을 갖거나 갖지 않는 절두된 p26 변이체를 포함하는 어댑터는 실질적으로 동일한 생물활성도를 가졌다. 어댑터에 대해서 측정된 EC50 값은 하기와 같았다.

어댑터	EC50
BCMA(bc98)-p26-BCMA(bc98)	0.008227
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)-BCMA(bc98)	0.00256
BCMA(bc98)-p26(Q26-V229)Q217P-BCMA(bc98)	0.001812

[1734]

[1735]

실시예 14. 인간 FcRn에 대한 절두된 p26 및 전장 p26 결합이 pH 의존적이다.

[1736]

96-웰 플레이트의 웰을 어댑터(bc40-p26(서열번호 1085), bc98-p26(Q26-V229)-bc98(서열번호 1132), HSA, bc40(HIS-태그를 갖는 서열번호 197) 또는 비코딩됨)로 밤새 4℃에서 코팅한 ELISA 포맷을 사용하여 FcRn에 대한 전장 p26 및 절두된 p26의 결합을 평가하였다. 이어서, 웰을 PBS + 1% 어류 젤라틴으로 1시간 동안 22℃에서 차단시켰다. 이어서 병렬 웰을 pH 6.0 또는 7.4에서 PBS + 0.1% Tween으로 세척하였다. PBS + 1% 어류 젤라틴 (pH 6.0 또는 7.4) 중의 바이오틴일화된 인간 FcRn을 연속 희석시키고, 웰에 첨가하고, 1시간 동안 22℃에서 인큐베이션시켰다. pH 6.0 또는 7.4에서 PBS + 0.1% Tween으로 세척한 후, (pH 6.0 또는 7.4에서 PBS + 1% 어류 젤라틴 중의) 스트렙타비딘-HRP를 첨가하였다. 최종 세척 후, 신호를 TMB 시약을 사용하여 현상시켰고, A450에서 흡광도를 판독함으로써 정량하였다. 도 10에 나타난 바와 같이, 전장 p26 또는 절두된 p26(Q26-V229) 변이체를 포함하는 어댑터는 pH 의존적 방식으로 FcRn에 결합하고, pH 7.4에서보다 pH 6.0에서 더 높은 결합 친화도가 관찰되었다.

[1737]

실시예 15. CS1(SLAMF7, CRACC, CD319) 특이적 ADBD를 포함하는 어댑터는 세포내 신호전달 및 CS1 양성 종양의 사멸을 조절한다.

[1738]

인간 CS1 단백질의 세포외 도메인 상에서 ADBD 파지 라이브러리를 패닝시킴으로써 CS1 결합 도메인(ADBD)을 단리시켰다. 대표적인 CS1 결합 ADBD를 비-결합 α3DQ19E(서열번호 1021)를 갖는 이중특이적 포맷의 p26에 융합시켜 af59-CAR(서열번호1133) 발현 JNL10 세포 또는 af59-CAR을 발현하는 인간 T 세포와의 조합물에서 기능성 시험을 위해서 어댑터 단백질을 생성시켰다.

CS1 (SLAMF7, CRACC, CD319) 어댑터 작제물	어댑터 서열번호	CS1 ADBD 서열번호	CS1 ADBD 클론 ID
α 3D Q19E-p26-cc08.HIS	1150	787	cc08
α 3D Q19E-p26-cc01.HIS	1151	780	cc01
α 3D Q19E-p26-cc02.HIS	1152	781	cc02
α 3D Q19E-p26-cc09.HIS	1153	788	cc09
α 3D Q19E-p26-cc10.HIS	1154	789	cc10
α 3D Q19E-p26-cc12.HIS	1155	791	cc12

[1739]

[1740]

시험된 어댑터 중에서, cc02 및 cc08 ADBD는, af59-CAR 발현 JNL10 세포 및 CS1 양성 종양 세포주, MM.1S의 존재 하에서 배양된 경우 가장 강력한 NFAT 신호전달을 나타내었다(도 11A).

[1741]

cc02 CS1 ADBD(서열번호 781)를 p26, 및 비-결합 α 3DQ19E DD(서열번호 1021) 또는 BCMA-결합 bc98 DD(서열번호 201) 중 어느 하나에 융합시켰다. BCMA 양성 및 CS1 양성 세포주, MM.1S의 존재 하에서 af59-CAR 발현 JNL10 세포에서 신호전달을 유도하는 생성된 어댑터의 능력을 평가하였다. 도 11B에 도시된 바와 같이, CS1 및 BCMA 둘 다에 결합할 수 있는 이중특이적 bc98-p26-cc02 어댑터는 단일특이적 BCMA-결합 bc98-p26- α 3DQ19E 어댑터 및 단일특이적 CS1-결합 α 3DQ19E-p26-cc02 어댑터보다 신호를 전달하는 능력에서 보다 강력하였다.

[1742]

af59-CAR(서열번호 1133)을 정상 인간 T 세포에 형질도입하였고, 제시된 어댑터를 사용하여 H929(BCMA++, CS1+) 및 MM.1S(BCMA++, CS1++) 종양을 사멸시키는 이들 세포의 능력을 평가하였다. 도 11C 및 도 11D에 도시된 데이터는, 이중특이적 bc98-p26-cc02가 HT929(BCMA 및 CS1 둘 다의 높은 발현) 및 MM.1S(높은 BCMA, 낮은 CS1)를 사멸시키는데 있어서 효과적인 어댑터임을 나타낸다.

[1743]

실시예 16. HER2 결합 ADBD를 포함하는 어댑터는 HER2-양성 SKBR3 종양 세포 α 3D(Q19E)-p26-Eb(08) 또는 어피타디/Darpin-기반 어댑터와 함께 배양된 Af59-CAR 발현 JNL10-세포에서 신호전달을 유도한다.

[1744]

인간 HER2 단백질의 세포외 도메인 상에서 ADBD 파지 라이브러리를 패닝시킴으로써 HER2(ERBB2, CD340) 결합 도메인(ADBD)을 단리시켰다. 대표적인 HER2 결합 ADBD를 비-결합 α 3DQ19E(서열번호 1021)를 갖는 이중특이적 포맷의 p26에 융합시켜 af59-CAR(서열번호 1133) 발현 JNL10 세포 또는 af59-CAR을 발현하는 인간 T 세포와의 조합물에서 기능성 시험을 위해서 어댑터 단백질을 생성시켰다.

HER2 (erbB2) 어댑터 작제물	어댑터 작제물 서열번호	HER2 ADBD 서열번호	ADBD 클론 ID
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS. α 3D(Q19E).HIS	1156	해당 없음	해당 없음
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb03.HIS	1157	804	eb03
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb04.HIS	1158	814	eb04
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb05.HIS	1159	810	eb05
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb06.HIS	1160	834	eb06
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb08.HIS	1161	809	eb08
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb09.HIS	1162	833	eb09
α 3D(Q19E).3xGS.p26.3xGS.eb10.HIS	1163	839	eb10

[1745]

[1746]

어댑터는, af59-CAR 발현 JNL10 세포 및 HER2 양성 SKBR3 종양 세포의 존재 하에서 배양되는 경우 JNL10 NFAT 신호전달을 유도하는 능력에서 다양한 활성도를 나타내었다. 도 12A에 나타난 바와 같이, eb08을 포함하는 어댑터가 이 검정에서 가장 강력한 자극제였다.

[1747]

이어서 eb08을 포함하는 어댑터를 어피타디(zHER2(4) 및 zHER2(342)) 또는 DARPIn(9.29 및 G3)로부터 유래된 HER2 결합 도메인을 함유하는 다른 어댑터와 비교하였다. 도 12B에 나타난 바와 같이, eb08을 포함하는 어댑터에 의해서 매개되는 JNL10 세포에서의 NFAT 신호전달은, zHERs:4를 포함하는 어댑터에 의해서 매개된 것보다 더 크고, 9.29를 포함하는 어댑터에 의해서 매개된 것과 대등하고, G3 및 zHER2:342의 것보다 더 낮았다.

[1748]

종양(SKBR3) 사멸을 유도하는 HER2-결합 eb08 및 eb04 도메인을 포함하는 어댑터의 능력을 어피타디(zHER2(4) 및 zHER2(342)) 또는 DARPIn(9.29 및 G3)으로부터 유래된 다른 HER2 결합 도메인을 함유하는 어댑터와 비교하였다. 각각의 어댑터를 각각의 어댑터에서 발견된 p26에 결합하는 af59-CAR가 형질도입된 정상 인간 T 세포와 함께 인큐베이션시켰다. SKBR3 용해를 1:5의 효과기 대 표적비에서 16-시간 루시퍼라제-기반 검정으로 정량하였다. 도 12C에 나타난 검정의 결과는 eb08 또는 eb04를 포함하는 어댑터가 종양 용해를 용량-의존적인 방식으로 조절한다는 것을 입증한다.

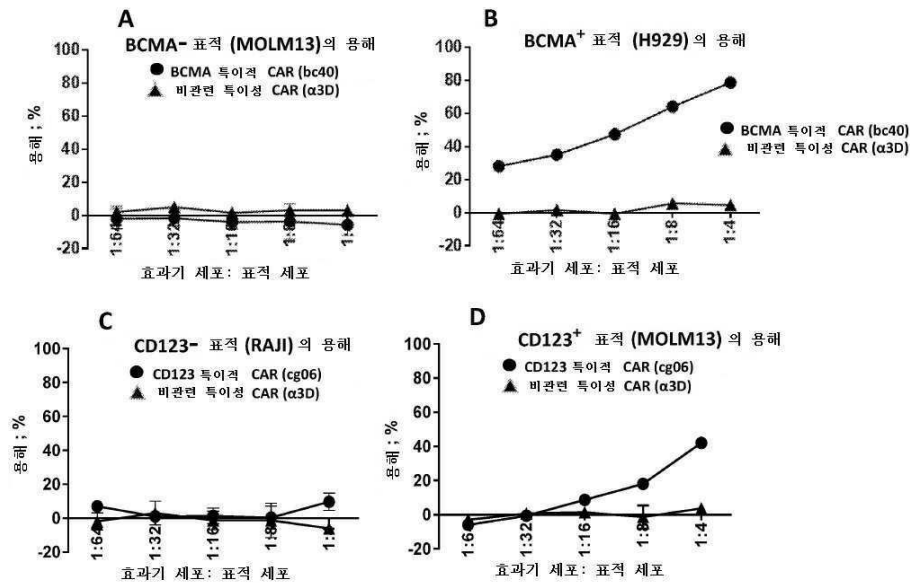
[1749]

본 출원 전체에서, 저자명, 날짜 또는 특허 번호 또는 특허 공개 번호에 의해서 다양한 간행물이 언급된다. 이들 간행물의 개시내용은 본 명세서에 기재되고 청구된 본 발명의 날짜이래로 당업자에게 공지된 바와 같은 기술

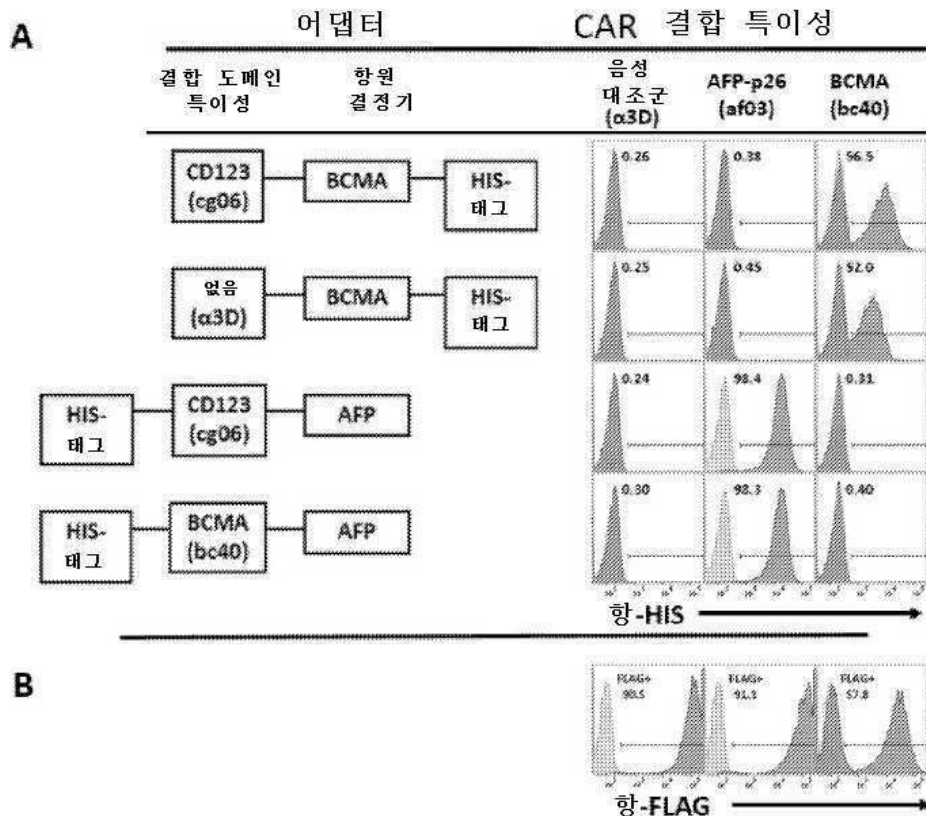
상태를 보다 완전히 기재하기 위해서 전문이 본 출원에 참조에 의해 포함된다. 그러나, 본 명세서에서의 참조문헌의 언급은 그러한 참조문헌이 본 발명에 대한 선행기술이라는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면

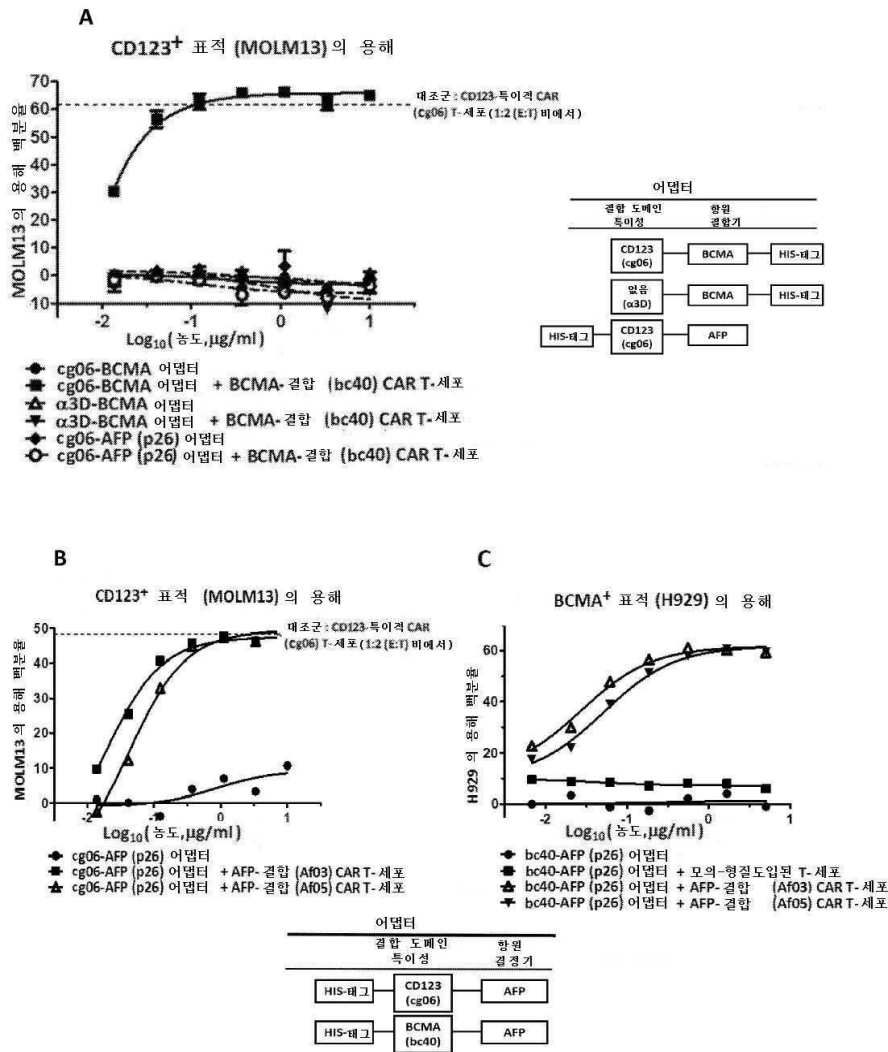
도면1



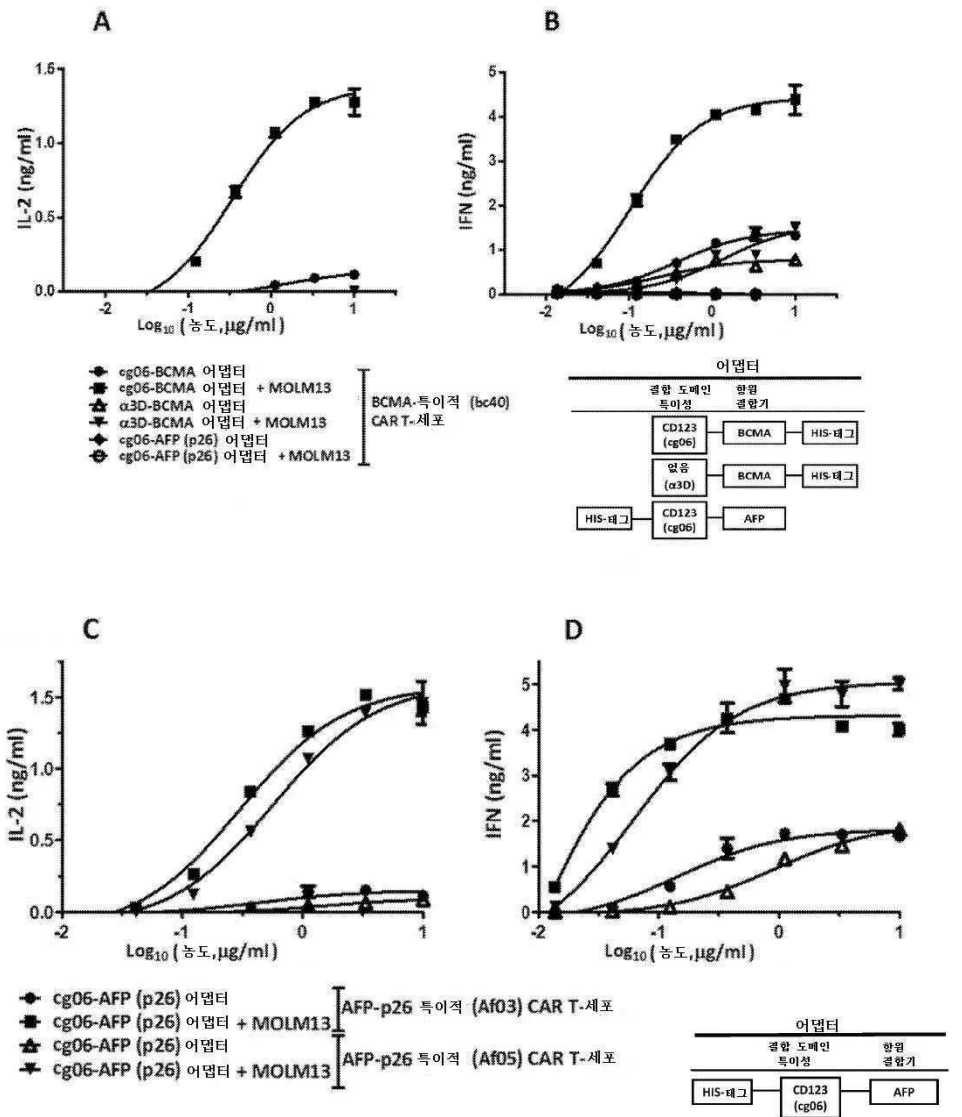
도면2



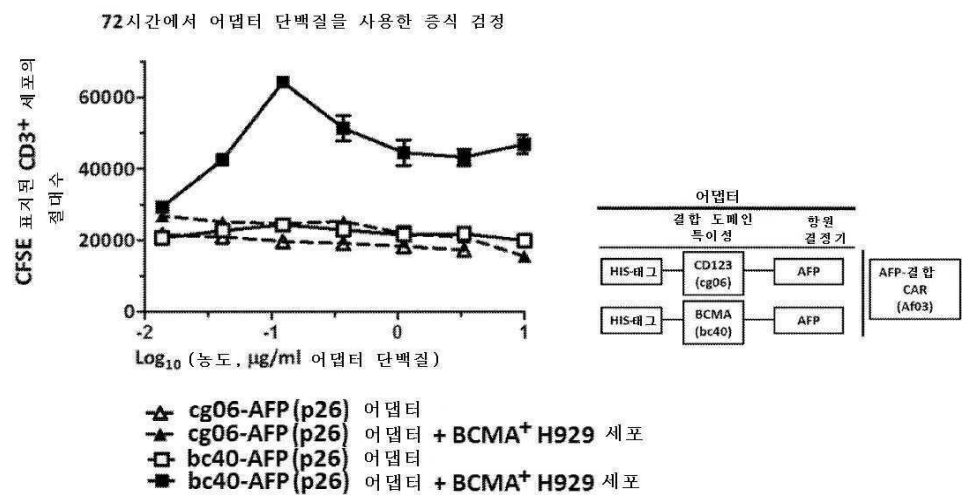
도면3



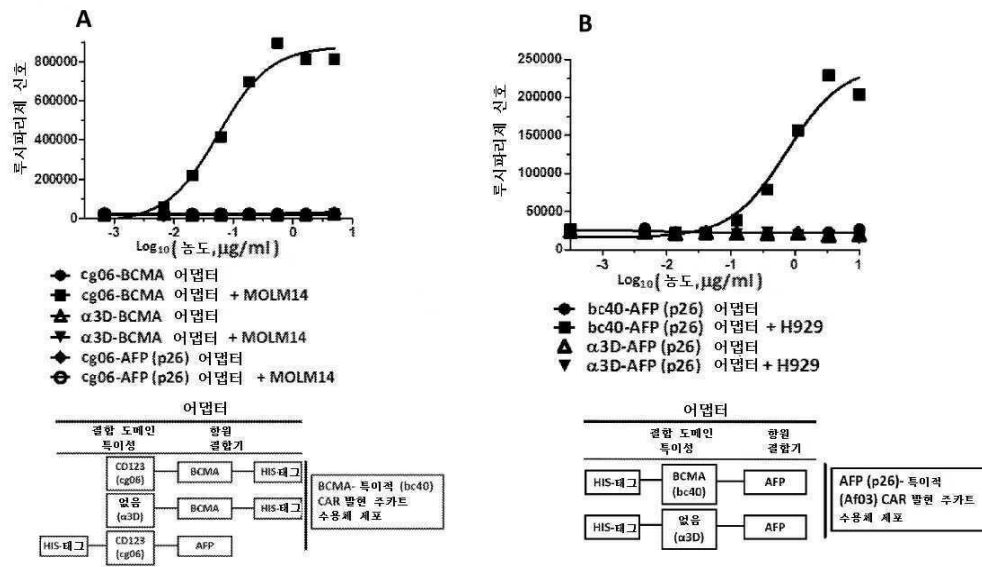
도면4



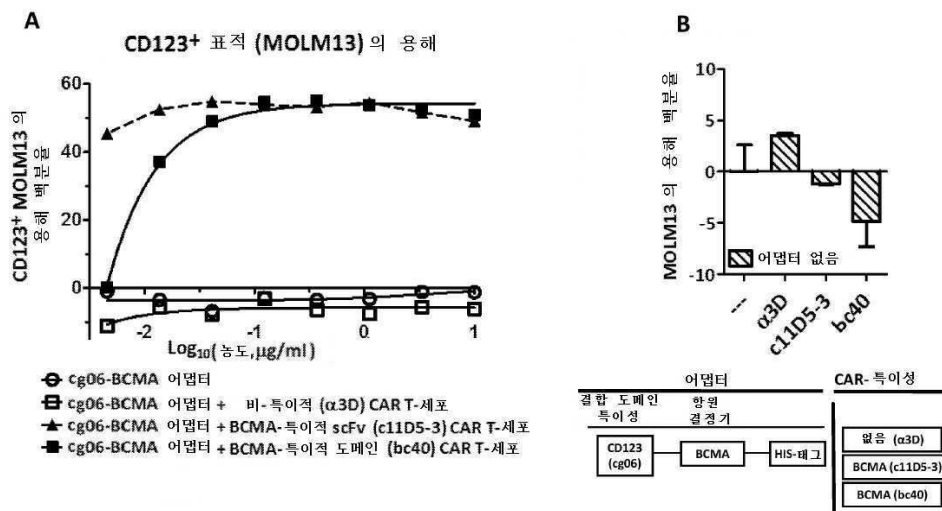
도면5



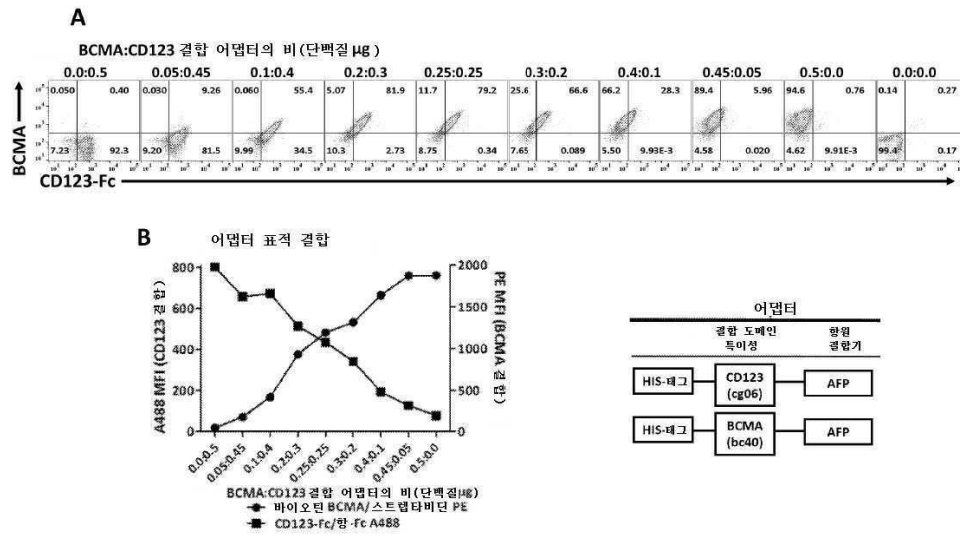
도면6



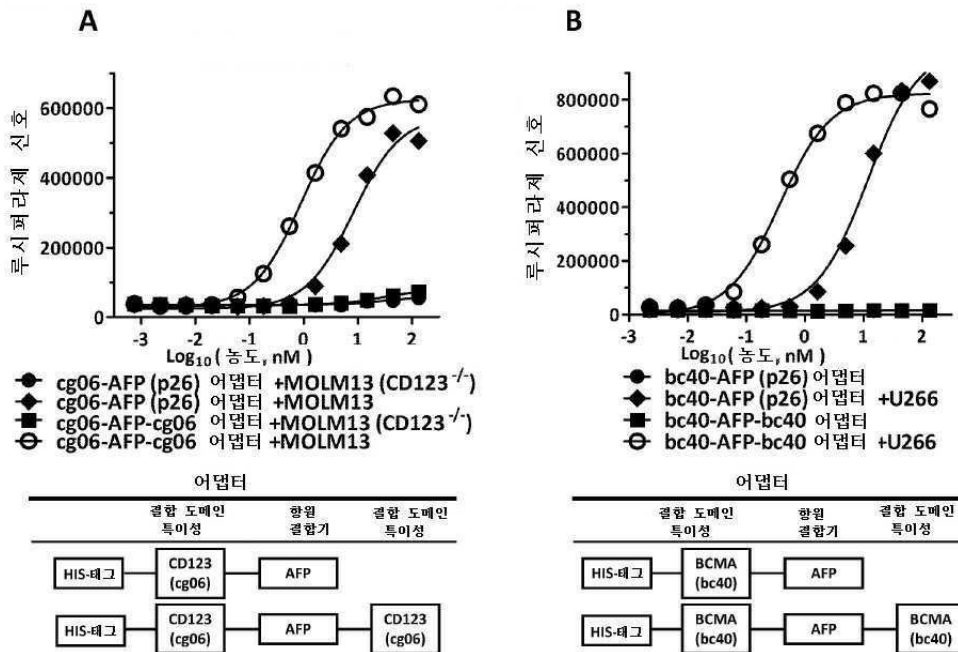
도면7



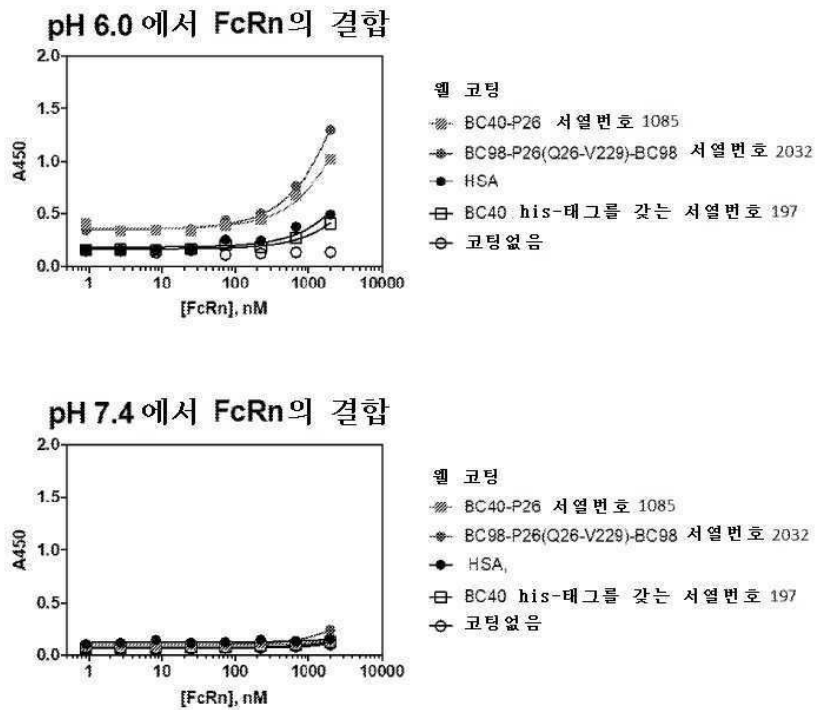
도면8



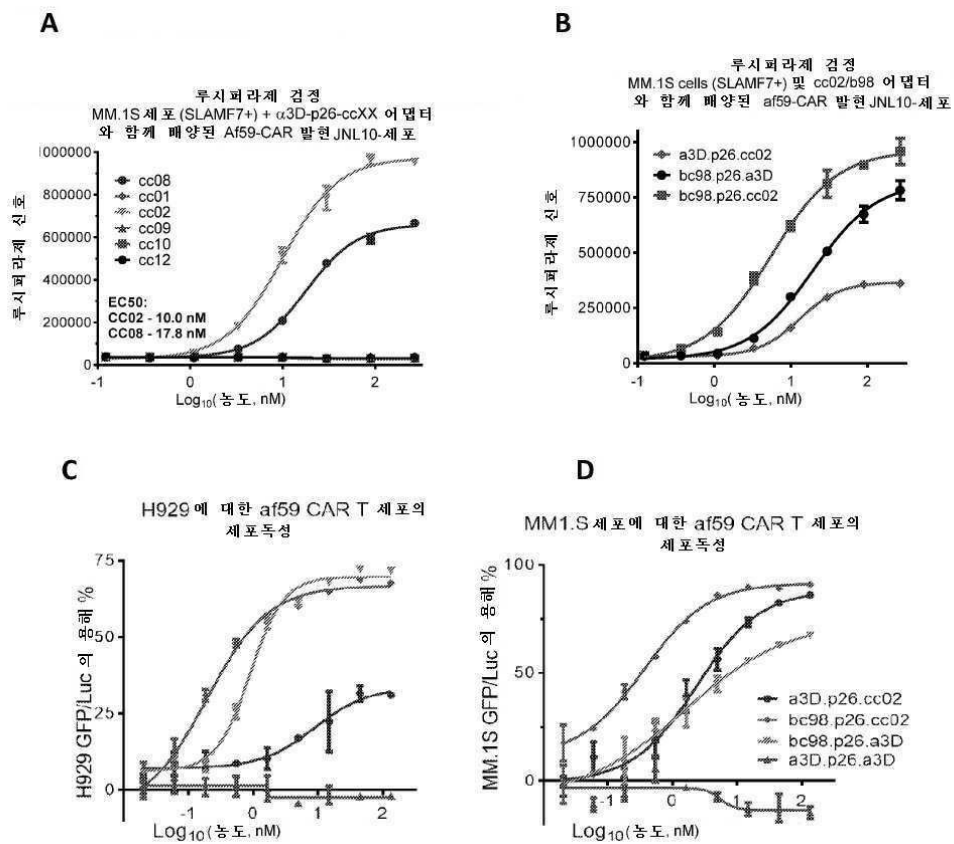
도면9



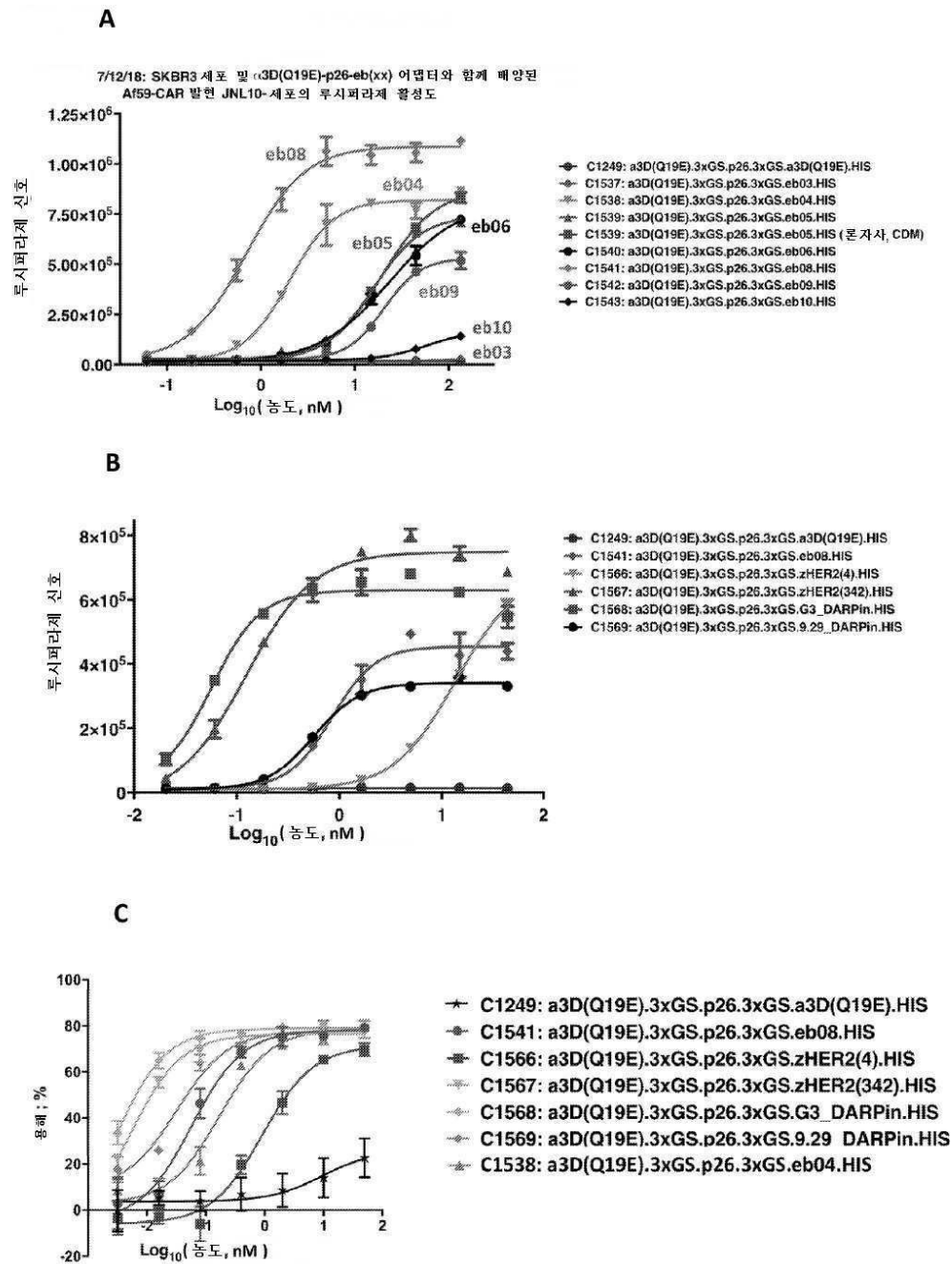
도면10



도면11



도면12



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Arcellx, Inc.

HILBERT, David D.

SWERS, Jeffrey S.

LAFLEUR, David W.

<120> MULTIFUNCTIONAL IMMUNE CELL THERAPIES

<130> 6666.0100
 <140> PCT/US18/060902
 <141> 2018-11-14
 <150> US 62/585,770
 <151> 2017-11-14
 <150> US 62/717,165
 <151> 2018-08-10
 <160> 1163
 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 73
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <400> 1

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1	5	10	15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu			
20	25	30	
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys			
35	40	45	
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg			
50	55	60	
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn			
65	70		

<210> 2
 <211> 291
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met

1	5	10	15
Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp			

20 25 30
 Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
 35 40 45
 Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu

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

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

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

 245 250 255
 Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu
 260 265 270

Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly

275 280 285

Gly Trp Lys

290

<210> 3

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp Asn Ala Val

1 5 10 15

Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln Gln Leu Thr

20 25 30

Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu Ser Leu Gly

35 40 45

Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile Trp Leu Phe

50 55 60

Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu Cys Gln Pro

65 70 75 80

Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr Val Asn Val

85 90 95

Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp Leu Gly Gly

100 105 110

Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro Ser Ser Pro

115 120 125

Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala Lys Asp Arg

130 135 140

Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro Arg Asp Ser

145 150 155 160

Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro Gly Ser Thr

165 170 175

Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser Arg Gly Pro

180 185 190
 Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser Leu Leu Ser
 195 200 205

Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp Val Met Glu
 210 215 220
 Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala Gly Lys Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu Glu Ile Thr
 245 250 255
 Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly Gly Trp Lys
 260 265 270

<210> 4

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

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

115 120 125
 Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
 130 135 140
 Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
 145 150 155 160
 Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
 165 170 175
 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
 180

<210> 5
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
 1 5 10 15
 Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 20 25 30
 Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
 35 40 45
 Val Lys Gly Thr Asn Ala
 50

<210> 6
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
 1 5
 <210> 7
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro

1 5 10 15

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys

1 5

<210> 9

<211> 47

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Lys Ile Ser His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala

1 5 10 15

His Thr Pro Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser

20 25 30

Glu Lys Asn Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser

35 40 45

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Pro Ile Cys Val Thr Val

1 5

<210> 11

<211> 287

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

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

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

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

245 250 255
Arg Glu Arg Val Tyr Glu Phe Leu Ser Ala Trp Ser Thr Pro Gln Arg

260 265 270
Phe Glu Cys Asp Gln Glu Glu Gly Ala Asn Thr Arg Ala Trp Arg

275 280 285

<210> 12

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

1 5 10 15

Gln Ile Trp Ser Lys

20

<210> 13

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Arg Ala Gln Leu Glu Arg Ser Leu Arg Asp Val Val Glu Lys Thr Ile

1 5 10 15

Gln Lys Tyr Gly Thr Asn Pro Glu Glu Thr Ala Ala Glu Glu Ser Trp

20 25 30

Asp Tyr Val Gln Phe Gln Leu Arg Cys Cys Gly Trp His Tyr Pro Gln

35 40 45

Asp Trp Phe Gln Val Leu Ile Leu Arg Gly Asn Gly Ser Glu Ala His

50 55 60

Arg Val Pro Cys Ser Cys Tyr Asn Leu Ser Ala Thr Asn Asp Ser Thr

65 70 75 80

Ile Leu Asp Lys Val Ile Leu Pro Gln Leu Ser Arg Leu Gly His Leu

85 90 95

Ala Arg Ser Arg His Ser Ala Asp Ile Cys Ala Val Pro Ala Glu Ser

100 105 110
 His Ile Tyr Arg Glu Gly Cys Ala Gln Gly Leu Gln Lys Trp Leu His
 115 120 125
 Asn Asn
 130
 <210> 14
 <211> 609
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 Met Lys Trp Val Glu Ser Ile Phe Leu Ile Phe Leu Leu Asn Phe Thr
 1 5 10 15
 Glu Ser Arg Thr Leu His Arg Asn Glu Tyr Gly Ile Ala Ser Ile Leu
 20 25 30
 Asp Ser Tyr Gln Cys Thr Ala Glu Ile Ser Leu Ala Asp Leu Ala Thr
 35 40 45
 Ile Phe Phe Ala Gln Phe Val Gln Glu Ala Thr Tyr Lys Glu Val Ser
 50 55 60
 Lys Met Val Lys Asp Ala Leu Thr Ala Ile Glu Lys Pro Thr Gly Asp
 65 70 75 80
 Glu Gln Ser Ser Gly Cys Leu Glu Asn Gln Leu Pro Ala Phe Leu Glu
 85 90 95
 Glu Leu Cys His Glu Lys Glu Ile Leu Glu Lys Tyr Gly His Ser Asp
 100 105 110
 Cys Cys Ser Gln Ser Glu Glu Gly Arg His Asn Cys Phe Leu Ala His
 115 120 125
 Lys Lys Pro Thr Pro Ala Ser Ile Pro Leu Phe Gln Val Pro Glu Pro
 130 135 140
 Val Thr Ser Cys Glu Ala Tyr Glu Glu Asp Arg Glu Thr Phe Met Asn
 145 150 155 160
 Lys Phe Ile Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Phe Leu Tyr Ala Pro

165 170 175
 Thr Ile Leu Leu Trp Ala Ala Arg Tyr Asp Lys Ile Ile Pro Ser Cys
 180 185 190
 Cys Lys Ala Glu Asn Ala Val Glu Cys Phe Gln Thr Lys Ala Ala Thr
 195 200 205
 Val Thr Lys Glu Leu Arg Glu Ser Ser Leu Leu Asn Gln His Ala Cys
 210 215 220
 Ala Val Met Lys Asn Phe Gly Thr Arg Thr Phe Gln Ala Ile Thr Val

 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Ser Gln Lys Phe Thr Lys Val Asn Phe Thr Glu Ile Gln
 245 250 255
 Lys Leu Val Leu Asp Val Ala His Val His Glu His Cys Cys Arg Gly
 260 265 270
 Asp Val Leu Asp Cys Leu Gln Asp Gly Glu Lys Ile Met Ser Tyr Ile
 275 280 285
 Cys Ser Gln Gln Asp Thr Leu Ser Asn Lys Ile Thr Glu Cys Cys Lys

 290 295 300
 Leu Thr Thr Leu Glu Arg Gly Gln Cys Ile Ile His Ala Glu Asn Asp
 305 310 315 320
 Glu Lys Pro Glu Gly Leu Ser Pro Asn Leu Asn Arg Phe Leu Gly Asp
 325 330 335
 Arg Asp Phe Asn Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Asn Ile Phe Leu Ala
 340 345 350
 Ser Phe Val His Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Gln Leu Ala Val Ser

 355 360 365
 Val Ile Leu Arg Val Ala Lys Gly Tyr Gln Glu Leu Leu Glu Lys Cys
 370 375 380
 Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu
 385 390 395 400
 Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys
 405 410 415

Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu

420 425 430

Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met

435 440 445

Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu

450 455 460

Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile

465 470 475 480

Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly

485 490 495

Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe

500 505 510

Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp

515 520 525

Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala

530 535 540

Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys

545 550 555 560

Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser

565 570 575

Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe

580 585 590

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

595 600 605

Val

<210> 15

<211> 591

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

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

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

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

			245						250						255		
Leu	Asp	Cys	Leu	Gln	Asp	Gly	Glu	Lys	Ile	Met	Ser	Tyr	Ile	Cys	Ser		
			260						265						270		
Gln	Gln	Asp	Thr	Leu	Ser	Asn	Lys	Ile	Thr	Glu	Cys	Cys	Lys	Leu	Thr		
			275						280						285		
Thr	Leu	Glu	Arg	Gly	Gln	Cys	Ile	Ile	His	Ala	Glu	Asn	Asp	Glu	Lys		
			290						295						300		
Pro	Glu	Gly	Leu	Ser	Pro	Asn	Leu	Asn	Arg	Phe	Leu	Gly	Asp	Arg	Asp		
305						310						315			320		
Phe	Asn	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Asn	Ile	Phe	Leu	Ala	Ser	Phe		
			325						330						335		
Val	His	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Gln	Leu	Ala	Val	Ser	Val	Ile		
			340						345						350		
Leu	Arg	Val	Ala	Lys	Gly	Tyr	Gln	Glu	Leu	Leu	Glu	Lys	Cys	Phe	Gln		
			355						360						365		
Thr	Glu	Asn	Pro	Leu	Glu	Cys	Gln	Asp	Lys	Gly	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln		
370						375						380					
Lys	Tyr	Ile	Gln	Glu	Ser	Gln	Ala	Leu	Ala	Lys	Arg	Ser	Cys	Gly	Leu		
385						390						395			400		
Phe	Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Tyr	Tyr	Leu	Gln	Asn	Ala	Phe	Leu	Val	Ala		
			405						410						415		
Tyr	Thr	Lys	Lys	Ala	Pro	Gln	Leu	Thr	Ser	Ser	Glu	Leu	Met	Ala	Ile		
			420						425						430		
Thr	Arg	Lys	Met	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Thr	Cys	Cys	Gln	Leu	Ser	Glu		
			435						440						445		
Asp	Lys	Leu	Leu	Ala	Cys	Gly	Glu	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile	Ile	Ile	Gly		
450						455						460					
His	Leu	Cys	Ile	Arg	His	Glu	Met	Thr	Pro	Val	Asn	Pro	Gly	Val	Gly		
465						470						475			480		
Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ser	Tyr	Ala	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ser		
			485						490						495		

Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys
500 505 510

Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln
515 520 525

Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln
530 535 540

Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu
545 550 555 560

Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu
565 570 575

Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
580 585 590

<210> 16

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 16

Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys
1 5 10 15

Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala
20 25 30

Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln

35 40 45

Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser
50 55 60

Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr
65 70 75 80

Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala
85 90 95

Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro

100 105 110
Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg
115 120 125
Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro
130 135 140
Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala
145 150 155 160
Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu

165 170 175
Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile
180 185 190
Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln
195 200 205
Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg
210 215 220
Ala Ala Leu Gly Val

225

<210

> 17

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(17)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(34)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)..(37)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(41)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 17

Met Gly Ser Trp Xaa Xaa Phe Lys Xaa Xaa Leu Ala Xaa Ile Lys Xaa

1 5 10 15

Xaa Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Xaa Phe Glu

20 25 30

Xaa Xaa Ile Ala Xaa Phe Glu Xaa Xaa Leu Gln Xaa Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 18

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(33)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(36)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(40)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (57)..(58)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (61)..(61)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (64)..(65)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (68)..(68)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <400> 18

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

50

55

60

Xaa Glu Leu Xaa Ala Tyr Arg His Asn

65

70

<210> 19

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (58)..(59)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (62)..(62)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (65)..(66)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 19

Met Gly Ser Trp Xaa Glu Phe Xaa Xaa Arg Leu Xaa Ala Ile Xaa Xaa

1 5 10 15

Arg Leu Xaa Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Xaa Leu Arg Xaa Xaa Ala Ala Xaa Ile Arg

50 55 60

Xaa Xaa Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 20

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(17)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(33)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (36)..(36)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(40)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (55)..(55)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (58)..(59)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (62)..(62)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(66)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 20

Met Gly Ser Trp Xaa Xaa Phe Lys Xaa Xaa Leu Ala Xaa Ile Lys Xaa

1 5 10 15

Xaa Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Xaa

20 25 30

Xaa Glu Ile Xaa Ala Phe Xaa Xaa Glu Leu Xaa Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Xaa Leu Arg Xaa Xaa Ala Ala Xaa Ile Arg

50

55

60

Xaa Xaa Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65

70

<210> 21

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(34)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)..(37)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (40)..(41)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(58)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)..(61)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (64)..(65)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(68)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 21

Met Gly Ser Trp Xaa Glu Phe Xaa Xaa Arg Leu Xaa Ala Ile Xaa Xaa

1 5 10 15

Arg Leu Xaa Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Xaa Phe Glu

20 25 30

Xaa Xaa Ile Ala Xaa Phe Glu Xaa Xaa Leu Gln Xaa Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Xaa Xaa Glu Ala Xaa Ala Ile Xaa

50 55 60

Xaa Glu Leu Xaa Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 22

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(17)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural amino acids

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(32)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (38)..(39)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural amino acids

<400> 22

Met Gly Ser Trp Xaa Xaa Phe Lys Xaa Xaa Leu Ala Xaa Ile Lys Xaa

1 5 10 15
Xaa Leu Glu Ala Leu Xaa Glu Ala Glu Leu Ala Xaa Phe Glu Xaa Xaa

20 25 30
Ile Ala Xaa Phe Glu Xaa Xaa Leu Gln Xaa Tyr Xaa Asn Pro Glu Val

35 40 45
Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg Asp Glu Leu Gln Ala

50 55 60
Tyr Arg His Asn

65

<210> 23

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural amino acids

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(31)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)..(38)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (44)..(44)
 <223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural
 amino acids
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (52)..(53)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (56)..(56)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (59)..(60)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (63)..(63)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid
 <400> 23
 Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Xaa Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Xaa Xaa Glu
 20 25 30
 Ile Xaa Ala Phe Xaa Xaa Glu Leu Xaa Ala Tyr Xaa Asn Pro Glu Val
 35 40 45

 Glu Ala Leu Xaa Xaa Glu Ala Xaa Ala Ile Xaa Xaa Glu Leu Xaa Ala
 50 55 60
 Tyr Arg His Asn
 65
 <210> 24
 <211> 68
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural amino acids

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural amino acids

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (53)..(54)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(57)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (60)..(61)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 24

Met Gly Ser Trp Xaa Glu Phe Xaa Xaa Arg Leu Xaa Ala Ile Xaa Xaa

1 5 10 15
Arg Leu Xaa Ala Leu Xaa Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu

20 25 30
Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Xaa Asn Pro Glu Val

35 40 45
Glu Xaa Leu Arg Xaa Xaa Ala Ala Xaa Ile Arg Xaa Xaa Leu Gln Ala

50 55 60

Tyr Arg His Asn

65

<210> 25

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(17)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural
 amino acids

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(31)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (37)..(37)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> misc_feature
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (44)..(44)
 <223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural
 amino acids

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (50)..(50)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (53)..(54)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (57)..(57)
 <223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (60)..(61)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 25

Met Gly Ser Trp Xaa Xaa Phe Lys Xaa Xaa Leu Ala Xaa Ile Lys Xaa

1 5 10 15

Xaa Leu Glu Ala Leu Xaa Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Xaa Xaa Glu

20 25 30

Ile Xaa Ala Phe Xaa Xaa Glu Leu Xaa Ala Tyr Xaa Asn Pro Glu Val

35 40 45

Glu Xaa Leu Arg Xaa Xaa Ala Ala Xaa Ile Arg Xaa Xaa Leu Gln Ala

50 55 60

Tyr Arg His Asn

65

<210> 26

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural
amino acids

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(32)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (38)..(39)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> Xaa can be between about 2 to about 30 natural or non-natural

amino acids

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (52)..(53)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)..(56)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (59)..(60)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (63)..(63)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 26

Met Gly Ser Trp Xaa Glu Phe Xaa Xaa Arg Leu Xaa Ala Ile Xaa Xaa

1 5 10 15
Arg Leu Xaa Ala Leu Xaa Glu Ala Glu Leu Ala Xaa Phe Glu Xaa Xaa

20 25 30
Ile Ala Xaa Phe Glu Xaa Xaa Leu Gln Xaa Tyr Xaa Asn Pro Glu Val

35 40 45
Glu Ala Leu Xaa Xaa Glu Ala Xaa Ala Ile Xaa Xaa Glu Leu Xaa Ala

50 55 60
Tyr Arg His Asn

65

<210> 27

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(13)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220>

><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (36)..(36)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(40)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (58)..(58)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)..(62)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(65)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(69)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (72)..(73)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 27

Met Gly Ser Trp Xaa Glu Phe Xaa Xaa Arg Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa

1 5 10 15

Arg Leu Xaa Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Xaa Ala Phe Xaa Xaa Glu Leu Xaa Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Xaa Glu Ala Xaa Xaa Ile Arg

50 55 60

Xaa Glu Leu Xaa Xaa Tyr Arg Xaa Xaa

65 70

<210> 28

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(18)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(25)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(28)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 28

Val Asp Asn Lys Phe Asn Lys Glu Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Glu Ile

1 5 10 15

Xaa Xaa Leu Pro Asn Leu Asn Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Ala Phe Ile Xaa

20 25 30

Ser Leu Xaa Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu Ala Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys

50 55

<210> 29

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(13)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(20)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(23)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa can be any natural and non-natural amino acid

<400> 29

Asn Lys Glu Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Glu Ile Xaa Xaa Leu Pro Asn
 1 5 10 15
 Leu Asn Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Ala Phe Ile Xaa Ser Leu Xaa Asp Asp
 20 25 30
 Pro

<210> 30

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa is any amino acid but Cys, Arg, or Pro

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is any amino acid but Cys, Arg, or Pro

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(14)

<223> Xaa is any amino acid but Cys, Arg, or Pro

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Xaa is His, Asn, or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Xaa is any amino acid but Cys, Arg, or Pro

<400> 30

Asp Xaa Xaa Gly Xaa Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Xaa Xaa Gly His
 1 5 10 15
 Leu Glu Ile Val Glu Val Leu Leu Lys Xaa Gly Ala Asp Val Asn Ala
 20 25 30
 Xaa

<210> 31
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (43)..(43)
 <223> Xaa is 2-3 repeats of the sequence of SEQ ID NO: 30 followed by
 the C-terminal capping repeat of SEQ ID NO: 32

<400> 31
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Asp Leu Gly Lys
 1 5 10 15
 Lys Leu Leu Glu Ala Ala Arg Ala Gly Gln Asp Asp Glu Val Arg Ile

20 25 30
 Leu Met Ala Asn Gly Ala Asp Val Asn Ala Xaa
 35 40

<210> 32
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct

<400> 32
 Gln Asp Lys Phe Gly Lys Thr Ala Phe Asp Ile Ser Ile Asp Asn Gly
 1 5 10 15
 Asn Glu Asp Leu Ala Glu Ile Leu Gln
 20 25

<210> 33
 <211> 28
 <212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(13)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 33

Glu Phe Xaa Cys Xaa Asn Gly Xaa Cys Ile Pro Xaa Xaa Trp Xaa Cys

1 5 10 15

Asp Gly Xaa Asp Asp Cys Gly Asp Xaa Ser Asp Glu

20 25

<210> 34

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(22)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (13)..(21)

<223> Xaa may be absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(48)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (42)..(46)

<223> Xaa may be absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)..(61)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 34

Gly Val Thr Leu Phe Val Ala Leu Tyr Asp Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Ser Phe His Lys Gly Glu Lys Phe Gln

20 25 30

Ile Leu Ser Thr His Glu Tyr Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35 40 45

Trp Glu Ala Arg Ser Leu Thr Thr Gly Glu Thr Gly Xaa Ile Pro Ser

50 55 60

Asn Tyr Val Ala Pro Val Asp Ser Ile Gln

65 70

<210> 35

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(22)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(21)

<223> Xaa is optionally absent

<400> 35

Gly Val Thr Leu Phe Val Ala Leu Tyr Asp Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Ser Phe His Lys Gly Glu Lys Phe Gln

20 25 30

Ile Leu Ser Thr His Glu Tyr Glu Asp Trp Trp Glu Ala Arg Ser Leu

35 40 45

Thr Thr Gly Glu Thr Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Pro Val

50 55 60

Asp Ser Ile Gln

65

<210> 36

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is one of: Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is one of: Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is one of: Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is one of: Ala, Gly, Glu, Asp, His, Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is one of: Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met,
Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is one of: Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met,
Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is one of: Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met,
Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa is one of: Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu,
Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> Xaa is one of: Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu,
Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is one of: Gly, and Ala

<400> 36

Met His Ser Phe Cys Ala Phe Lys Ala Asp Xaa Gly Xaa Cys Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Arg Phe Phe Phe Asn Ile Phe Thr Arg Gln Cys Glu Glu

20 25 30

Phe Xaa Tyr Gly Gly Cys Xaa Xaa Asn Gln Asn Arg Phe Glu Ser Leu

35 40 45

Glu Glu Cys Lys Lys Met Cys Thr Arg Asp Gly Ala

50 55 60

<210> 37

<211> 32

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(14)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is any amino acid
 <400> 37

Lys Leu Pro Pro Gly Trp Xaa Lys Xaa Trp Ser Xaa Xaa Xaa Gly Arg

1 5 10 15

Val Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Ile Thr Xaa Ala Xaa Gln Trp Glu Arg Pro

20

25

30

<210> 38

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(13)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223>

> Xaa is Gly that is optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 38

Lys Leu Pro Pro Gly Trp Xaa Lys Xaa Trp Ser Xaa Xaa Xaa Arg Val

1 5 10 15

Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Ile Thr Xaa Ala Xaa Gln Trp Glu Arg Pro

20 25 30

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 39

Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 40

Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 41

<211> 668

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Asp Ser Ser Lys Trp Val Phe Glu His Pro Glu Thr Leu Tyr Ala Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Leu Glu Ser Phe Ile Leu Phe His Asn Pro Glu Tyr Asn Lys Asn

35 40 45

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

50

55

60

Lys Val Pro Ser Glu Gln Lys Arg Val Gln Phe Leu Gly Asp Lys Asn

65

70

75

80

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

85

90

95

Gln Leu Gly Leu Arg Met Glu Ser Lys Thr Glu Lys Trp Met Glu Arg

100

105

110

Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His Ile Gln Leu

115

120

125

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

130

135

140

Asn Phe Ser Cys Tyr Gly Tyr Pro Ile Gln Leu Gln Trp Leu Leu Glu

145

150

155

160

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

165

170

175

Lys Ser Val Phe Thr Arg Ser Glu Leu Lys Phe Ser Pro Gln Trp Ser

180

185

190

His His Gly Lys Ile Val Thr Cys Gln Leu Gln Asp Ala Asp Gly Lys

195

200

205

Phe Leu Ser Asn Asp Thr Val Gln Leu Asn Val Lys His Thr Pro Lys

210

215

220

Leu Glu Ile Lys Val Thr Pro Ser Asp Ala Ile Val Arg Glu Gly Asp

225

230

235

240

Ser Val Thr Met Thr Cys Glu Val Ser Ser Ser Asn Pro Glu Tyr Thr

245

250

255

Thr Val Ser Trp Leu Lys Asp Gly Thr Ser Leu Lys Lys Gln Asn Thr

260

265

270

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

275

280

285

Cys Cys Gln Val Ser Asn Asp Val Gly Pro Gly Arg Ser Glu Glu Val

290 295 300
 Phe Leu Gln Val Gln Tyr Ala Pro Glu Pro Ser Thr Val Gln Ile Leu

 305 310 315 320
 His Ser Pro Ala Val Glu Gly Ser Gln Val Glu Phe Leu Cys Met Ser
 325 330 335
 Leu Ala Asn Pro Leu Pro Thr Asn Tyr Thr Trp Tyr His Asn Gly Lys
 340 345 350
 Glu Met Gln Gly Arg Thr Glu Glu Lys Val His Ile Pro Lys Ile Leu
 355 360 365
 Pro Trp His Ala Gly Thr Tyr Ser Cys Val Ala Glu Asn Ile Leu Gly

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

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

 500 505 510
 Ser Ser Ser His Pro Lys Glu Val Gln Phe Phe Trp Glu Lys Asn Gly
 515 520 525
 Arg Leu Leu Gly Lys Glu Ser Gln Leu Asn Phe Asp Ser Ile Ser Pro
 530 535 540

Glu Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Cys Trp Val Asn Asn Ser Ile Gly Gln
545 550 555 560
Thr Ala Ser Lys Ala Trp Thr Leu Glu Val Leu Tyr Ala Pro Arg Arg
565 570 575
Leu Arg Val Ser Met Ser Pro Gly Asp Gln Val Met Glu Gly Lys Ser
580 585 590
Ala Thr Leu Thr Cys Glu Ser Asp Ala Asn Pro Pro Val Ser His Tyr
595 600 605
Thr Trp Phe Asp Trp Asn Asn Gln Ser Leu Pro Tyr His Ser Gln Lys
610 615 620
Leu Arg Leu Glu Pro Val Lys Val Gln His Ser Gly Ala Tyr Trp Cys
625 630 635 640
Gln Gly Thr Asn Ser Val Gly Lys Gly Arg Ser Pro Leu Ser Thr Leu
645 650 655
Thr Val Tyr Tyr Ser Pro Glu Thr Ile Gly Arg Arg
660 665
<210> 42
<211> 630
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42
Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser
1 5 10 15
Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln
20 25 30
Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser
35 40 45
Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile
50 55 60
Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val
65 70 75 80

Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp

85 90 95

Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro

100 105 110

Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr

145 150 155 160

Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met

165 170 175

Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser

180 185 190

Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro

195 200 205

Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly

210 215 220

Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly

225 230 235 240

Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr

245 250 255

Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser

260 265 270

Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Ser

275 280 285

Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp

290 295 300

Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro Cys Ala Arg Val Cys

305 310 315 320

Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val Thr Ser

325 330 335
Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Lys Ile Phe Gly Ser Leu

340 345 350
Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala

355 360 365
Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu Thr Leu Glu Glu Ile

370 375 380
Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro Asp Ser Leu Pro Asp Leu

385 390 395 400
Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg Gly Arg Ile Leu His Asn

405 410 415
Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly

420 425 430
Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His His

435 440 445
Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe

450 455 460
Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp

465 470 475 480
Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly

485 490 495
His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe

500 505 510
Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu

515 520 525
Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu

530 535 540
Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp

545 550 555 560
Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala

565 570 575

Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp

580

585

590

Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys

595

600

605

Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly Cys Pro Ala Glu Gln

610

615

620

Arg Ala Ser Pro Leu Thr

625

630

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 43

Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

<210> 44

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400>

> 44

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ser Trp Arg Leu Gln Ala Ile His Gln

1

5

10

15

Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20

25

30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35

40

45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Ala Tyr Ala Ala Gly Ile Arg

50

55

60

Gly Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65

70

<210> 45

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 45

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Thr Trp Arg Leu Ile Ala Ile Gln Gln

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Ala Tyr Ala Ala Gly Ile Arg

50 55 60

His His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 46

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 46

Met Gly Ser Trp Arg Glu Phe Ala Trp Arg Leu Val Ala Ile Asn Ser

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg His Tyr Ala Ala Ser Ile Arg

50 55 60

Asp Gly Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 47

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 47

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Ala Trp Arg Leu Gln Ala Ile Asn Gln

1 5 10 15

Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg His Tyr Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Asn Gly Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 48

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 48

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Ala Trp Arg Leu Thr Ala Ile Glu Gln

1 5 10 15

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg His Tyr Ala Ala Gly Ile Arg

50 55 60

Asp Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 49

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 49

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ala Trp Arg Leu Gln Ala Ile His Gln

1	5	10	15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu			
20	25	30	
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys			
35	40	45	
Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Val Tyr Ala Ala Lys Ile Arg			
50	55	60	
Ile Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn			
65	70		

<210> 50

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 50

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Ala Trp Arg Leu Gln Ala Ile His Gln

1	5	10	15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu			
20	25	30	
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys			
35	40	45	
Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Glu Tyr Ala Ala Asn Ile Arg			
50	55	60	
Asp Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn			
65	70		

<210> 51

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 51

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Thr Trp Arg Leu Val Ala Ile Gln Gln

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 52

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 52

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Thr Trp Arg Leu Ile Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu Tyr Ala Ala Ser Ile Arg

50 55 60

Asn Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 53

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 53

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Ser Trp Arg Leu Glu Ala Ile Arg Gln

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ser Tyr Ala Ala Arg Ile Arg

50 55 60

Gln Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 54

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 54

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

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ser Tyr Ala Ala Arg Ile Arg

50 55 60

Gln Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 55

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 55

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

1	5	10	15
Arg Leu Thr	Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala	Glu Leu Ala Ala Phe Glu	
20	25	30	
Lys Glu Ile	Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys		
35	40	45	
Gly Asn Pro	Glu Val Glu Asp Leu Arg Lys Tyr Ala Ala Arg Ile Arg		
50	55	60	
Gly Glu Leu	Gln Ala Tyr Arg His Asn		
65	70		

<210> 56

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 56

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

1	5	10	15
Arg Leu Ser	Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu		
20	25	30	
Lys Glu Ile	Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys		
35	40	45	
Gly Asn Pro	Glu Val Glu Asn Leu Arg Phe Tyr Ala Ala Lys Ile Arg		
50	55	60	
Ser His Leu	Gln Ala Tyr Arg His Asn		
65	70		

<210> 57

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 57

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ala Trp Arg Leu Glu Ala Ile Lys Gln

1 5 10 15

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Arg Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 58

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 58

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ala Trp Arg Leu Thr Ala Ile His Thr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Lys Tyr Ala Ala Lys Ile Arg

50 55 60

Lys Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 59

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 59

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ala Trp Arg Leu Glu Ala Ile Asn Gln

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Thr Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 60

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 60

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Ala Trp Arg Leu Glu Ala Ile His Gln

1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Leu Phe Ala Ala Gln Ile Arg

50 55 60

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 61

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 61

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Ala Trp Arg Leu Ile Ala Ile Asn Gln

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg His Phe Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60
Asn Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 62

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 62

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ala Trp Arg Leu Ile Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15
Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Glu Leu Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60
Phe His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 63

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 63

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Met Asn Arg Leu Asp Ala Ile Thr Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg His Tyr Ala Ala Gln Ile Arg

50 55 60

Asp Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 64

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 64

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Met Glu Arg Leu Asp Ala Ile Ser Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Asp Tyr Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Asn Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 65

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 65

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Met Asp Arg Leu Asp Ala Ile Thr Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Gly Tyr Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 66

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 66

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Gln Glu Arg Leu Asp Ala Ile Phe Tyr

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Asp Ala Ala Ala Thr Ile Arg

50 55 60

Arg Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 67

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 67

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Gln Gln Arg Leu Asp Ala Ile Phe Tyr

1	5	10	15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu			
20	25	30	
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys			
35	40	45	
Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Asp Met Ala Ala Ile Ile Arg			
50	55	60	
Lys Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn			
65	70		

<210> 68

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 68

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Ser Arg Leu Asp Ala Ile Phe Tyr

1	5	10	15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu			
20	25	30	
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys			
35	40	45	
Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ala Ala Ala Ser Ile Arg			
50	55	60	
Thr Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn			
65	70		

<210> 69

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 69

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Ile Asp Arg Leu Asp Ala Ile Thr Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Trp Tyr Ala Gly Val Ile Arg

50 55 60

Glu Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 70

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 70

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Asn Gln

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Ala Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 71

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 71

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Val His

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Met Ile Arg

50 55 60

Val Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 72

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 72

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

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Met Ile Arg

50 55 60

Val Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 73

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 73

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Gln Glu Arg Leu Met Ala Ile Ser Asp

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

<210> 74

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 74

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Gln His Arg Leu Glu Ala Ile Ser Met			
1	5	10	15
Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu			
20	25	30	
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys			
35	40	45	
Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Trp Gln Ala Ala Tyr Ile Arg			
50	55	60	
Val Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn			
65	70		

<210> 75

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 75

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Gln Ser Arg Leu Glu Ala Ile Ala Thr

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Trp Gln Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Met Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 76

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 76

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Gln Tyr Arg Leu Gly Ala Ile Ala Ala

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Phe Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 77

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 77

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Val Arg Leu Gln Ala Ile Ser Trp

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn His Glu Val Glu Glu Leu Arg Ile Gln Ala Ala Leu Ile Arg

50 55 60

Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 78

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 78

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Arg Ser Arg Leu Glu Ala Ile Ser Asn

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Thr Thr Ala Ala Leu Ile Arg

50 55 60

Val Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 79

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 79

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Lys Ala Arg Leu Glu Ala Ile Ser Ser

1 5 10 15
Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Leu Ile Arg
50 55 60
Val Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 80

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 80

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

<210> 81

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 81

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Tyr His Arg Leu Asp Ala Ile Ser Ser
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

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

Ile Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 82

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 82

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ala Ser Arg Leu Val Ala Ile Arg Gln

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

Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 83

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 83

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

50 55 60
 Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 84

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 84

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Asn Arg Leu Ser Ala Ile Ser Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

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

Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 85

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 85

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Glu Asp Arg Leu Ser Ala Ile Ser Ala

1 5 10 15
Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Leu Ile Arg
50 55 60
Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 86

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 86

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

<210> 87

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 87

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Gln Gly Arg Leu Gly Ala Ile His Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Leu Ile Arg
 50 55 60
 Val Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 88

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 88

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ser Met Arg Leu Ser Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
 Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Gln Ala Ala Leu Ile Arg
 50 55 60
 Phe Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 89

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 89

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

50 55 60
 Phe Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 90

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 90

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe His Asp Arg Leu Glu Ala Ile Thr His
 1 5 10 15
 Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

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

Val Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 91

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 91

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Glu His Arg Leu Glu Ala Ile Ala Gly

1 5 10 15
Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Leu Ile Arg
50 55 60
Phe Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 92

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 92

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

<210> 93

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 93

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Ala Arg
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

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

<210> 94

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 94

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe His Gln Arg Leu Glu Ala Ile Val Thr

1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Gln Ala Ala Leu Ile Arg
 50 55 60
 Val Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 95

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 95

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

50 55 60
 Val Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 96

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 96

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Asp Arg Leu Ser Ala Ile Met Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

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

Val Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 97

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 97

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Glu Arg Leu Ala Ala Ile Ala Thr

1 5 10 15
Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Trp Arg Ala Ala Ile Ile Arg
50 55 60
Val Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 98

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 98

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Arg Gly Arg Leu Gln Ala Ile His Ser
1 5 10 15
Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Ile Ile Arg
50 55 60
Ile Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 99

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 99

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Arg Asp Arg Leu Gly Ala Ile Tyr His
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Gln Ala Ala Ile Ile Arg
 50 55 60
 Val Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 100

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 100

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr His Arg Leu Glu Ala Ile Arg Tyr

1 5 10 15
 Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Val Ala Ala Val Ile Arg
 50 55 60
 Tyr Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 101

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 101

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr Ile Ala Ala Val Ile Arg
 50 55 60
 Tyr Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 102

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 102

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Phe Arg Ala Ala Leu Ile Arg
 50 55 60
 Ile Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 103

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 103

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

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 104

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 104

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

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 105

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 105

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Ser His Arg Leu Glu Ala Ile Val Asp

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Asn Thr Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Val Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 106

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 106

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Ser Asp Arg Leu Glu Ala Ile Leu Arg

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Phe Ala Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Val Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 107

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 107

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Ser His Arg Leu Asp Ala Ile His Glu

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Val Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 108

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 108

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Gln Gln Arg Leu His Ala Ile Arg Thr

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 109

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 109

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Asn Arg Leu Gly Ala Ile Asn Arg

1 5 10 15
 Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Phe Glu Ala Ala Ile Ile Arg
 50 55 60

Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 110

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 110

Met Gly Ser Trp Gln Glu Phe Thr Gly Arg Leu His Ala Ile Arg His

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 111

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 111

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asp His Arg Leu Gly Ala Ile Trp Glu

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

Ile Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 112

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 112

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe His Val Arg Leu Ser Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Phe His Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Ile Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 113

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 113

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Asp Asn Arg Leu Gln Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Phe His Ala Ala Met Ile Arg

 50 55 60

Ile Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 114

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 114

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe His Glu Arg Leu Gln Ala Ile Trp Phe

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Phe Arg Ala Ala Ile Ile Arg

 50 55 60

Leu Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 115

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 115

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Ser Gly Arg Leu Thr Ala Ile Lys Asp

1 5 10 15
Arg Leu Ala Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Phe Arg Ala Ala Val Ile Arg
50 55 60

Leu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 116

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 116

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Glu Arg Leu Val Ala Ile Trp Phe

1 5 10 15
Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Ala Arg Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Ile Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 117

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 117

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Gly Gln Arg Leu Ser Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Ala Asp Ala Ala Phe Ile Arg
 50 55 60
 Ile Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 118

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 118

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asp Arg Leu Val Ala Ile Trp Ile
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Gly Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 119

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 119

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gly Asp Arg Leu Ser Ala Ile Trp Glu

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

Thr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 120

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 120

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Tyr Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Glu Gln

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Phe Asp Ala Ala Leu Ile Arg

50 55 60

Ile Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 121

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 121

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Glu Glu Arg Leu Ala Ala Ile Gly Ser

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Phe Asp Ala Ala Leu Ile Arg

50 55 60

Ile Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 122

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 122

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe His Tyr Arg Leu His Ala Ile Gln Phe

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg His Ile Ala Ala Leu Ile Arg

50 55 60

Asn Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 123

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 123

Met Gly Ser Trp Gln Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Glu Ala Ile His Met

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Asp Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 124

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 124

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe His His Arg Leu Trp Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15
Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Lys Met Ala Ala Gly Ile Arg
50 55 60

Gly Gly Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 125

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 125

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe His Tyr Arg Leu Lys Ala Ile Asn Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Met Ile Arg
 50 55 60

His Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 126

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 126

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe His Gln Arg Leu Gly Ala Ile His Ala

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Ser Ala Ala Phe Ile Arg

 50 55 60

Leu Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 127

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 127

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Gln Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Phe Tyr

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

His Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 128

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 128

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Ala Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Thr

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Val Leu Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Ile Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 129

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 129

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Gly Thr Arg Leu Ser Ala Ile Tyr Asn

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Phe Glu Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Ile Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 130

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 130

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Thr His Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Ile

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg His Glu Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 131

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 131

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Gly Arg Leu Ala Ala Ile Tyr Val

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Tyr His Ala Ala Met Ile Arg
50 55 60

Arg Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 132

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 132

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Arg Arg Leu Val Ala Ile Tyr Ile

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Leu Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 133

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 133

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Arg Arg Leu Val Ala Ile Tyr Ile

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Asp Ala Ala Thr Ile Arg
 50 55 60
 Glu Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 134

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 134

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Asp Arg Arg Leu Thr Ala Ile Tyr Leu
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Asp Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 135

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 135

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asp Arg Arg Leu Leu Ala Ile His Val

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

Met Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 136

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 136

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asp Arg Arg Leu Ile Ala Ile Trp Ile

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ser Asp Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Gln Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 137

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 137

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Arg Arg Leu Ile Ala Ile Trp Val

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Ser Asp Ala Ala Met Ile Arg

50 55 60

Glu His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 138

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 138

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe His Thr Arg Leu Ile Ala Ile Tyr Val

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gly Asp Ala Ala Lys Ile Arg

50 55 60

Gly Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 139

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 139

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Ser Thr Arg Leu Ser Ala Ile Tyr Val

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Lys Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 140

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 140

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Arg Tyr Arg Leu Gly Ala Ile Tyr His

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Arg Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 141

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 141

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Arg Asn Arg Leu Gly Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Ala His Ala Ala Ile Ile Arg
50 55 60
Ser Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 142

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 142

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Arg Asn Arg Leu Gly Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Ala Arg Ala Ala Met Ile Arg

50 55 60

Ser Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 143

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 143

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Tyr Gln Arg Leu Glu Ala Ile Asn Phe

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

Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 144

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 144

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Tyr Asn Arg Leu His Ala Ile Asn Leu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Glu His Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Gln Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 145

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 145

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr Gly Arg Leu Ser Ala Ile Gln Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 146

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 146

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Asn Leu Arg Leu Val Ala Ile His Val

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Ser Gln Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Ala Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 147

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 147

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Ser Asp Arg Leu Glu Ala Ile Asn Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Trp Gln Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Ala Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 148

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 148

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

1 5 10 15
Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Trp Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 149

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 149

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Glu Gly Arg Leu Pro Ala Ile Leu Ala

1 5 10 15
 Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg
 50 55 60
 Trp Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 150

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 150

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

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

Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 151

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 151

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Met Arg Leu Gln Ala Ile Leu Glu

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

Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 152

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 152

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asn Ala Arg Leu Asp Ala Ile Leu Phe

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Asp Gln Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 153

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 153

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Asn Val Arg Leu Arg Ala Ile Leu Asp

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Phe Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 154

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 154

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asp Thr Arg Leu Ala Ala Ile Val His

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Tyr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 155

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 155

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asp Tyr Arg Leu Lys Ala Ile Leu His

1 5 10 15
Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Phe Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 156

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 156

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asp Arg Leu Leu Ala Ile Lys Val

1 5 10 15
Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Phe Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 157

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 157

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Asp Arg Leu Ser Ala Ile Thr Thr

1 5 10 15
 Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg
 50 55 60
 Phe Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 158

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 158

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asn Ala Ile Val Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Asp Gln Ala Ala Tyr Ile Arg

 50 55 60

Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 159

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 159

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Gln Arg Leu His Ala Ile Val Val

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

Phe Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 160

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 160

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Trp Arg Leu Glu Ala Ile Val Val

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Tyr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 161

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 161

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu His Arg Leu Lys Ala Ile Val Ser

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg

 50 55 60

Tyr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 162

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 162

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Lys His Arg Leu Ala Ala Ile Thr Phe

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Asp Lys Ala Ala Tyr Ile Arg

 50 55 60

Leu Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 163

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 163

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Glu Gly Arg Leu His Ala Ile Lys Arg

1 5 10 15
Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Leu Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 164

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 164

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Val Phe Arg Leu Asp Thr Ile Lys Ser

1 5 10 15
Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 165

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 165

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Glu Arg Leu Ser Ala Ile Lys Leu

1 5 10 15
 Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Ala Gln Ala Ala Tyr Ile Arg
 50 55 60
 Ala Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 166

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 166

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Asp Glu Arg Leu Trp Ala Ile Lys Lys
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Met Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 167

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 167

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Asp Gly Arg Leu Ser Ala Ile Lys Arg

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

Tyr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 168

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 168

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Gly Arg Leu Gln Ala Ile Ile Ala

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Phe Arg Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Trp Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 169

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 169

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asp Lys Arg Leu Tyr Ala Ile Ile His

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 170

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 170

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Asn Arg Leu Tyr Ala Ile Val Asp

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 171

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 171

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe His Gln Arg Leu Asn Ala Ile Phe Asn

1 5 10 15
Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg His His Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Glu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 172

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 172

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Arg Leu Arg Leu Trp Ala Ile Thr Glu

1 5 10 15
Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Cys Leu Arg Ala Glu Ala Ala Trp Ile Arg
50 55 60

Thr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 173

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 173

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Leu Arg Leu Ser Ala Ile Ser Tyr

1 5 10 15
 Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Lys Glu Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 174

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 174

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Leu Arg Leu Trp Ala Ile His Trp
 1 5 10 15
 Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Asn Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 175

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 175

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ala His Arg Leu Glu Ala Ile Glu Trp

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

Asn Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 176

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 176

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Thr Arg Leu Gly Ala Ile Arg Asn

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Phe Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 177

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 177

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Val Arg Leu Thr Ala Ile Arg Trp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Trp Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 178

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 178

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asp Arg Arg Leu Lys Ala Ile Asp Arg

1 5 10 15

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Asn Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 179

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 179

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asp Asn

1 5 10 15
Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Trp His Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Gly Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 180

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 180

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Trp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15
Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu Trp Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Gly Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 181

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 181

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Asp Leu Arg Leu Arg Ala Ile Ala Lys

1 5 10 15
 Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Leu Asp Ala Ala Tyr Ile Arg
 50 55 60
 Gly Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 182

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 182

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Arg Ile
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Asn Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 183

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 183

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Phe Arg Leu Gly Ala Ile Arg Asn

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

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 184

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 184

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Asn Asp Arg Leu Asp Ala Ile Arg Trp

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Val Ala Ala Thr Ile Arg

50 55 60

Tyr Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 185

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 185

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 186

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 186

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 187

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 187

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 188

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 188

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 189

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 189

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Gln Tyr Thr Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60
His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 190

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 190

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

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

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 191

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 191

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

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

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 192

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 192

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Gln Tyr Thr Ala Ala Ala Ile Lys

50 55 60

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 193

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 193

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

His Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 194

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 194

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Ala Ser Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Ile Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 195

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 195

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Gly Ala Ile Arg Asp

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

65 70

<210> 196

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 196

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Val Arg Leu Gly Ala Ile Arg Asp

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

65 70

<210> 197

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 197

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Val Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Ala Thr Ile Arg
 50 55 60
 Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 198

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 198

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Ala Thr Ile Arg
 50 55 60
 Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 199

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 199

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Val Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

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

Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 200

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 200

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Val Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Ala Thr Ile Lys

50 55 60

Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 201

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 201

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Gly Thr Ile Lys

50 55 60

Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 202

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 202

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Asp Arg Leu Thr Ala Ile Arg Val

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Lys Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 203

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 203

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Thr Arg Leu Asn Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Phe Thr Ala Ala Ser Ile Arg
50 55 60

Met Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 204

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 204

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Trp Asp Arg Leu Ala Ala Ile Arg Asp

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Tyr Val Ala Ala Lys Ile Arg
50 55 60

Val Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 205

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 205

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Val Arg Leu Asn Ala Ile Arg Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg His Thr Ala Ala Ile Ile Arg
 50 55 60
 Asn Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 206

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 206

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp His Arg Leu Gly Ala Ile Tyr Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Arg Thr Ala Ala Leu Ile Arg
 50 55 60

Gln Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 207

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 207

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asn Arg Leu Gly Ala Ile Tyr Asp

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

Leu Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 208

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 208

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Glu Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Arg Thr Ala Ala Thr Ile Arg

50 55 60

Ser Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 209

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 209

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Asn Arg Leu Glu Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu Phe Ala Ala Thr Ile Arg

 50 55 60

Ile Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 210

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 210

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Trp Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Phe

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Arg Val Ala Ala Thr Ile Arg

 50 55 60

Asn Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 211

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 211

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Glu Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Ser Val Ala Ala Thr Ile Arg
50 55 60

Tyr Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 212

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 212

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Trp Glu Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Leu

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Met Thr Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Asn Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 213

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 213

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Lys Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15
 Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Val Ala Ala Lys Ile Arg
 50 55 60

Glu Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 214

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 214

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Ala Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Met

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Arg Val Ala Ala Leu Ile Arg

50 55 60

Glu Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 215

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 215

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Trp Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Phe

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

Trp His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 216

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 216

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Glu Phe Arg Leu Gly Ala Leu Arg Trp

1 5 10 15

Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Gly Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

His Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 217

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 217

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Tyr His Arg Leu Tyr Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Gly Ala Ala His Ile Arg

 50 55 60

His Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 218

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 218

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Thr Arg Leu Asp Ala Ile Arg Met

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Gly Ala Ala His Ile Arg

 50 55 60

Ala Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 219

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 219

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Asp Val Arg Leu Phe Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15
Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Ser Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 220

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 220

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Glu Arg Leu Ser Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Val Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 221

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 221

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Asp Gly Arg Leu Gly Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Asp Arg Ala Ala Gln Ile Arg
 50 55 60
 Glu Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 222

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 222

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Glu Gly Arg Leu His Ala Ile Arg Ser

1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Gly Tyr Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Ala Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 223

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 223

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Asn Gly Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu

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

Ala Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 224

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 224

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Thr Phe Arg Leu Ala Ala Ile Glu Phe

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Ala Ile Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Lys Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 225

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 225

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gln Phe Arg Leu Ala Ala Ile Gly Phe

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Arg Gln Ala Ala Arg Ile Arg

50 55 60

His Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 226

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 226

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Thr Arg Leu His Ala Ile Asp His

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Asp Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Phe Tyr Ala Ala Gly Ile Arg

50 55 60

Met Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 227

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 227

Met Gly Ser Trp Ser Ile Glu Phe Trp Arg Leu Glu Ala Ile Lys Phe

1 5 10 15
Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Val Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Arg Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 228

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 228

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Glu His Arg Leu Asp Pro Ser Thr Cys

1 5 10 15
Val Trp Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Arg Gly Ala Ala Val Ile Arg
50 55 60

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 229

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 229

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Ala Met Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asn

1 5 10 15
 Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu
 20 25 30
 Ser Met Ile Ala His Phe Glu Glu Leu Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Ile His Glu Ala Phe Ala Ile His
 50 55 60
 Lys Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 230

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 230

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Tyr Gln Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asn
 1 5 10 15
 Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

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

Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 231

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 231

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Arg Ala Ile Lys Lys

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

His Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 232

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 232

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Lys His Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Asp Trp Ile Ala Val Phe Glu Val Gln Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 233

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 233

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Lys His Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Lys Phe Glu

20 25 30

Ala Trp Ile Ala Glu Phe Glu Met Ile Leu Gln Arg Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 234

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 234

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Lys His Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Gln Tyr Ile Ala Asp Phe Glu Gly Thr Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 235

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 235

Met Gly Ser Trp Tyr Asn Phe Lys His Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Arg Phe Glu
20 25 30

Asn Phe Ile Ala Asn Phe Glu Thr Gln Leu Gln Leu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 236

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 236

Met Gly Ser Trp Phe Gln Phe Lys His Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15
Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Gln Trp Ile Ala Asp Phe Glu His Gln Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 237

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 237

Met Gly Ser Trp Tyr Asn Phe Lys His Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 238

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 238

Met Gly Ser Trp Asp Ala Phe Lys His Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 239

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 239

Met Gly Ser Trp Asp Gly Phe Lys His Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 240

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 240

Met Gly Ser Trp Asn Gly Phe Lys His Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

20 25 30

Ser Tyr Ile Ala Glu Phe Glu Ser Gly Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 241

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 241

Met Gly Ser Trp Asn Ser Phe Lys His Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Trp Tyr Ile Ala Ser Phe Glu Ser Glu Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 242

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 242

Met Gly Ser Trp Ser Asp Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Phe

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 243

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 243

Met Gly Ser Trp Ser Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Phe

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu
20 25 30

Leu Phe Ile Ala Lys Phe Glu Ile Asp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 244

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 244

Met Gly Ser Trp Tyr Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Trp

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu
20 25 30

Lys Tyr Ile Ala His Phe Glu His Asp Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 245

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 245

Met Gly Ser Trp Tyr Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Trp

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu
 20 25 30
Lys Tyr Ile Ala Gln Phe Glu His Asp Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 246

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 246

Met Gly Ser Trp Tyr Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 247

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 247

Met Gly Ser Trp Ser Thr Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Trp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 248

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 248

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

His His Ile Ala Gln Phe Glu Trp Asp Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 249

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 249

Met Gly Ser Trp Asn Met Phe Lys Tyr Arg Leu Ala His Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Ala Tyr Ile Ala Asp Phe Glu Val Asp Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 250

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 250

Met Gly Ser Trp His Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Glu Trp Ile Ala Ser Phe Glu Arg Asp Leu Gln Ile Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 251

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 251

Met Gly Ser Trp His Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Trp

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
20 25 30

Gly Trp Ile Ala Gln Phe Glu Ile Thr Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 252

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 252

Met Gly Ser Trp Gln Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Trp

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Asn Trp Ile Ala Glu Phe Glu Thr Lys Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 253

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 253

Met Gly Ser Trp Ser Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Trp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 254

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 254

Met Gly Ser Trp Gly Tyr Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Met Ile Lys Trp
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 255

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 255

Met Gly Ser Trp His Ala Phe Lys Tyr Lys Leu Ala Met Ile Lys Trp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 256

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 256

Met Gly Ser Trp Gln His Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 257

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 257

Met Gly Ser Trp Asn Asp Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Ser Tyr Ile Ala Ser Phe Glu His Asp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 258

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 258

Met Gly Ser Trp Gly Ala Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Phe

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Arg Phe Glu

20 25 30

Glu Phe Ile Ala Asn Phe Glu His Asp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 259

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 259

Met Gly Ser Trp Tyr Asn Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Phe

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu
20 25 30

Ile Trp Ile Ala Glu Phe Glu His Asp Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 260

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 260

Met Gly Ser Trp Glu Gln Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Tyr

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 261

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 261

Met Gly Ser Trp Gln Gln Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Tyr

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 262

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 262

Met Gly Ser Trp Ala Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Tyr
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 263

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 263

Met Gly Ser Trp Thr Ala Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Phe

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 264

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 264

Met Gly Ser Trp Ala His Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Phe

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu

20 25 30

Glu Tyr Ile Ala Glu Phe Glu Ser Thr Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 265

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 265

Met Gly Ser Trp Ala Asn Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

 20 25 30

Ile Trp Ile Ala Asp Phe Glu Glu Ser Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 266

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 266

Met Gly Ser Trp Ala Thr Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

 20 25 30

Glu Tyr Ile Ala Gly Phe Glu Glu Gly Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 267

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 267

Met Gly Ser Trp Thr His Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15
Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu
20 25 30

Val His Ile Ala Asp Phe Glu Ala Gln Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 268

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 268

Met Gly Ser Trp Asn Thr Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Phe

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Gln Trp Ile Ala Glu Phe Glu Val Thr Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 269

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 269

Met Gly Ser Trp Thr Gln Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Trp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 270

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 270

Met Gly Ser Trp Asn Gln Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Phe
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 271

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 271

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Phe

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 272

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 272

Met Gly Ser Trp Val Gln Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Phe

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Thr Trp Ile Ala Glu Phe Glu Val Ala Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 273

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 273

Met Gly Ser Trp Val Asp Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Phe

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu

20 25 30

Thr Trp Ile Ala Asn Phe Glu Gln Glu Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 274

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 274

Met Gly Ser Trp Val Asp Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Asn Trp Ile Ala His Phe Glu Ser Ile Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 275

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 275

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Lys Tyr His Leu Ala Val Ile Lys Phe

1 5 10 15
 Thr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
 20 25 30

Glu Glu Ile Ala Arg Phe Glu Met Ile Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 276

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 276

Met Gly Ser Trp Ser His Phe Lys Tyr His Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15
 Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Lys Phe Glu
 20 25 30

Phe Trp Ile Ala Glu Phe Glu His Asn Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 277

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 277

Met Gly Ser Trp Tyr His Phe Lys Tyr His Leu Ala Leu Ile Lys Trp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 278

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 278

Met Gly Ser Trp Gln Gly Phe Lys Tyr His Leu Ala Leu Ile Lys Phe
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

 20 25 30
His Trp Leu Ala Glu Phe Glu His Asp Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 279

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 279

Met Gly Ser Trp Leu Ser Phe Lys His His Leu Ala Leu Ile Lys Trp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 280

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 280

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Lys Tyr Lys Leu Ala Leu Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Gly Trp Ile Ala Asn Phe Glu Thr Thr Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 281

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 281

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Lys Tyr Lys Leu Ala Ile Ile Lys Phe

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 282

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 282

Met Gly Ser Trp Gln Asn Phe Lys Tyr His Leu Ala Met Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu

 20 25 30

Glu Phe Ile Ala Gln Phe Glu Ile Asn Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 283

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 283

Met Gly Ser Trp Tyr Asn Phe Lys Tyr His Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15
Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

His Tyr Ile Ala Asp Phe Glu Arg Asn Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 284

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 284

Met Gly Ser Trp Tyr Gln Phe Lys Tyr His Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu
20 25 30

Asn Tyr Ile Ala Thr Phe Glu Gln Glu Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 285

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 285

Met Gly Ser Trp Ser His Phe Lys Tyr His Leu Ala Ile Ile Lys Phe

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 286

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 286

Met Gly Ser Trp Val Gly Phe Lys Ala His Leu Ala Ile Ile Lys Trp
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu

20 25 30
Ile Phe Ile Ala Asp Phe Glu Ala Leu Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 287

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 287

Met Gly Ser Trp Val Asn Phe Lys Tyr Lys Leu Ala Ile Ile Lys Tyr

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 288

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 288

Met Gly Ser Trp Ser Asn Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Val Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 289

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 289

Met Gly Ser Trp Thr Asn Phe Lys Tyr Lys Leu Ala Val Ile Lys Phe

1 5 10 15

Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

 20 25 30

Asp Trp Ile Ala Gly Phe Glu Ile Asp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 290

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 290

Met Gly Ser Trp Thr Gly Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Phe

1 5 10 15

Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

 20 25 30

Gln Trp Ile Ala Asp Phe Glu Asn Glu Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 291

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 291

Met Gly Ser Trp His Asn Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Phe

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 292

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 292

Met Gly Ser Trp Phe Ala Phe Lys His Arg Leu Ala Val Ile Lys Tyr

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

His Trp Ile Ala Gln Phe Glu His Asp Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 293

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 293

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Lys His Arg Leu Ala Val Ile Lys Tyr

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 294

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 294

Met Gly Ser Trp Tyr Lys Phe Lys His Lys Leu Ala Val Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

 20 25 30
Glu Trp Ile Ala Glu Phe Glu Val Thr Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 295

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 295

Met Gly Ser Trp Phe Tyr Phe Lys Gln Lys Leu Ala Phe Ile Lys Trp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 296

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 296

Met Gly Ser Trp Phe Ser Phe Lys His His Leu Ala Val Ile Lys Trp

1 5 10 15

Asn Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

20 25 30

Glu Gln Ile Ala Glu Phe Glu Ser Val Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 297

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 297

Met Gly Ser Trp Gly Asn Phe Lys Tyr Arg Leu Ala Ile Ile Lys Phe

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Ser Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Ala Trp Ile Ala Asn Phe Glu Ser Met Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 298

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 298

Met Gly Ser Trp Ser Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Ile Ile Lys Ile

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Arg Trp Ile Ala Ala Phe Glu His Asp Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 299

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 299

Met Gly Ser Trp Ser Tyr Phe Lys Phe Gly Leu Ala His Ile Lys Leu

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 300

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 300

Met Gly Ser Trp Ser Tyr Phe Lys Trp Gly Leu Ala His Ile Lys Leu

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Phe Trp Ile Ala Glu Phe Glu Gly Leu Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 301

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 301

Met Gly Ser Trp Ile Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala His Ile Lys Thr

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 302

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 302

Met Gly Ser Trp Gly Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Thr Ile Lys His

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

 20 25 30

Leu Trp Ile Ala Lys Phe Glu Glu Gln Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 303

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 303

Met Gly Ser Trp Glu Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Thr Ile Lys Met

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 304

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 304

Met Gly Ser Trp Ser Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Thr Ile Lys Glu

1 5 10 15

Lys Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Thr Trp Ile Ala Met Phe Glu Lys Gln Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 305

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 305

Met Gly Ser Trp His Tyr Phe Lys Asn Gly Leu Ala Ile Ile Lys Glu

1 5 10 15

Lys Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Ile Trp Ile Ala Met Phe Glu Met Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 306

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 306

Met Gly Ser Trp Gln Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Ile Ile Lys Ile

1 5 10 15

Lys Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Ala Trp Ile Ala Thr Phe Glu Lys Gln Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 307

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 307

Met Gly Ser Trp Val Tyr Phe Lys His Gly Leu Ala Val Ile Lys Met

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Thr Trp Ile Ala Gln Phe Glu Met Thr Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 308

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 308

Met Gly Ser Trp Val Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Val Ile Lys Glu

1 5 10 15
Lys Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Thr Trp Ile Ala Glu Phe Glu Phe Gly Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 309

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 309

Met Gly Ser Trp Tyr Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Val Ile Lys Gly

1 5 10 15
 Lys Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
 20 25 30
 Thr Trp Ile Ala Lys Phe Glu Asn His Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 310

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 310

Met Gly Ser Trp Thr Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Leu Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

 20 25 30
 Glu Trp Ile Ala Gln Phe Glu Val Ser Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 311

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 311

Met Gly Ser Trp Asp Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Leu Ile Lys Ile

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 312

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 312

Met Gly Ser Trp Thr Tyr Phe Lys Phe Gly Leu Ala His Ile Lys Asp

1 5 10 15

Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Gln Trp Ile Ala Met Phe Glu Gln Asp Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 313

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 313

Met Gly Ser Trp Gly Tyr Phe Lys His Gly Leu Ala His Ile Lys Ser

1 5 10 15

Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Val Trp Ile Ala Ala Phe Glu Asn Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 314

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 314

Met Gly Ser Trp Gly Tyr Phe Lys Thr Gly Leu Ala Ile Ile Lys Ala

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Leu Trp Ile Ala Gln Phe Glu Glu Thr Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 315

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 315

Met Gly Ser Trp Ala Tyr Phe Lys Tyr Gly Leu Ala Val Ile Lys Leu

1 5 10 15
His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Arg Tyr Ile Ala Glu Phe Glu Tyr Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 316

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 316

Met Gly Ser Trp Leu Asp Phe Lys Glu Gly Leu Ala Asp Ile Lys Arg

1 5 10 15
Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Gly Val Ile Ala Leu Phe Glu Trp Lys Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 317

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 317

Met Gly Ser Trp Glu Val Phe Lys His Glu Leu Ala Val Ile Lys Asp

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
 20 25 30
Trp Gly Ile Ala Trp Phe Glu Gly Phe Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 318

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 318

Met Gly Ser Trp Ile Val Phe Lys Gln Ser Leu Ala Trp Ile Lys Glu
1 5 10 15
His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 319

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 319

Met Gly Ser Trp Ile Tyr Phe Lys Asp Ser Leu Ala Tyr Ile Lys Lys

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 320

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 320

Met Gly Ser Trp Asp His Phe Lys Tyr Asn Leu Ala Trp Ile Lys Lys

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Trp Tyr Ile Ala Asn Phe Glu Lys Arg Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 321

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 321

Met Gly Ser Trp Phe Thr Phe Lys Gln Asn Leu Ala Trp Ile Lys Leu

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Arg Phe Glu

 20 25 30

Tyr Tyr Ile Ala Asp Phe Glu Asn Lys Leu Gln Leu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 322

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 322

Met Gly Ser Trp Arg Glu Phe Lys Tyr Gly Leu Ala His Ile Lys Arg

1 5 10 15

Val Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Val Phe Glu

 20 25 30

Tyr Tyr Ile Ala Lys Phe Glu Gln Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 323

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 323

Met Gly Ser Trp Ile Gln Phe Lys Tyr Gly Leu Ala His Ile Lys Arg

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

Trp Tyr Ile Ala Asp Phe Glu Gln Gln Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 324

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 324

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Lys His Asn Leu Ala Trp Ile Lys Val

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

Tyr Tyr Ile Ala Gln Phe Glu Glu Gln Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 325

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 325

Met Gly Ser Trp Ile Ser Phe Lys Asp Asn Leu Ala Met Ile Lys Glu

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 326

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 326

Met Gly Ser Trp His Ile Phe Lys Asp Asn Leu Ala Thr Ile Lys Ala

1 5 10 15

Phe Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Val Phe Glu

 20 25 30

Trp Tyr Ile Ala Lys Phe Glu Glu Glu Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 327

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 327

Met Gly Ser Trp Thr Ser Phe Lys His Gly Leu Ala Gly Ile Lys Arg

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 328

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 328

Met Gly Ser Trp Gln Ser Phe Lys His Ala Leu Ala Asp Ile Lys Ile

1 5 10 15

Asn Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 329

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 329

Met Gly Ser Trp His Thr Phe Lys Glu Ala Leu Ala Gln Ile Lys Gly

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

 20 25 30

Tyr Ala Ile Ala Val Phe Glu Tyr Arg Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 330

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 330

Met Gly Ser Trp Thr Asp Phe Lys Thr Ser Leu Ala Asp Ile Lys Ala

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Lys Phe Glu

 20 25 30

Tyr Tyr Ile Ala Ile Phe Glu Tyr Arg Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 331

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 331

Met Gly Ser Trp Thr Asn Phe Lys Glu Gly Leu Ala Glu Ile Lys Arg

1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Arg Phe Glu
 20 25 30

Tyr Val Ile Ala Val Phe Glu Phe Arg Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 332

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 332

Met Gly Ser Trp His Thr Phe Lys Asp Gly Leu Ala Glu Ile Lys Ser

1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
 20 25 30

Tyr Val Ile Ala Ile Phe Glu Tyr Arg Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 333

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 333

Met Gly Ser Trp Gln Phe Phe Lys Glu His Leu Ala Ser Ile Lys Phe

1 5 10 15
 Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
 20 25 30
 Asp Ala Ile Ala Asp Phe Glu Tyr His Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 334

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 334

Met Gly Ser Trp Thr Tyr Phe Lys Glu His Leu Ala Ser Ile Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 335

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 335

Met Gly Ser Trp Ile Ile Phe Lys Gly Tyr Leu Ala His Ile Lys His

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 336

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 336

Met Gly Ser Trp Tyr Leu Phe Gln Ser His Leu Ala His Ile Lys His

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Phe Thr Ile Ala Gly Phe Glu Gln Glu Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 337

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 337

Met Gly Ser Trp Tyr Ser Phe Lys Trp Thr Leu Ala Arg Ile Lys Leu

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

 20 25 30

Asn Val Ile Ala His Phe Glu Met Glu Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 338

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 338

Met Gly Ser Trp Thr Thr Leu Lys Trp Arg Leu Ala His Ile Lys Gln

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

 20 25 30

Tyr Asp Ile Ala His Phe Glu Glu Leu Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 339

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 339

Met Gly Ser Trp Tyr Gly Phe Lys Trp Tyr Leu Ala Thr Ile Lys Lys

1 5 10 15
His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu
20 25 30

Thr Glu Ile Ala Thr Phe Glu Leu Trp Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 340

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 340

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asn Met Arg Val Leu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Tyr Glu Ala Cys Leu Asp Pro
50 55 60

Trp Ser Ser Ala Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 341

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 341

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe His Glu Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu Met Ala Ala Ser Ile Arg
 50 55 60
 His Gly Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 342

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 342

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Trp Ala Ile Asp Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Glu Ala Ala Ser Ile Arg
 50 55 60

Ser Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 343

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 343

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Trp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asp

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

Lys Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 344

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 344

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Trp Ser Arg Leu Asp Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Gly Ala Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Ala Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 345

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 345

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Ile Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Asp Ile Leu Arg Asp Phe Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Thr Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 346

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 346

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Trp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Glu Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 347

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 347

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Trp Asp Arg Leu Phe Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Met Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 348

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 348

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asp Asp Arg Leu Phe Ala Ile Asp Thr

1 5 10 15
Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Met Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 349

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 349

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe His Asp Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu Glu Ala Ala Gln Ile Arg
 50 55 60
 Trp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 350

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 350

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Glu Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Phe Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 351

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 351

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Phe Arg Leu Glu Ala Ile Asp Ser

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

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 352

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 352

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

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Glu Glu Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Trp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 353

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 353

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Gln Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asn Ala Ala Met Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 354

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 354

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Ile Thr Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Glu Glu Ala Ala Glu Ile Arg

 50 55 60

Gln His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 355

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 355

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Thr Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 356

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 356

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Tyr Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Asp Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 357

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 357

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Ile Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 His Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 358

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 358

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ser Ile Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

His Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 359

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 359

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ser Ile Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asp

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

His Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 360

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 360

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Val Trp Arg Leu Glu Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Glu Asp Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 361

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 361

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Glu Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu Asp Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Gln Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 362

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 362

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asp Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Ser Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 363

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 363

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asp Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 364

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 364

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Gln Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asp Ala Ala Gln Ile Arg
50 55 60

Lys Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 365

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 365

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Glu Tyr Ala Ala Gly Ile Arg
 50 55 60
 Trp Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 366

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 366

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

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

Tyr His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 367

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 367

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Ala Trp Arg Leu Asp Val Ile Phe Ala

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

Asp Gly Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 368

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 368

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Tyr Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Glu Met

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg His Tyr Ala Ala Gln Ile Arg

50 55 60

His Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 369

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 369

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asn

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Glu Tyr Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Glu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 370

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 370

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 371

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 371

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Thr Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 372

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 372

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Thr

1 5 10 15
Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 373

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 373

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
 Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg
 50 55 60
 Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 374

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 374

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Lys Trp
 1 5 10 15
 Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 375

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 375

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

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

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 376

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 376

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Gly Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 377

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 377

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Thr Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg

 50 55 60

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 378

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 378

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Gly Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg

 50 55 60

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 379

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 379

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Thr Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 380

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 380

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 381

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 381

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Ala Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg
 50 55 60
Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 382

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 382

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp
1 5 10 15
Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 383

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 383

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

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

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 384

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 384

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Ser Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 385

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 385

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 386

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 386

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 387

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 387

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 388

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 388

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Ser Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 389

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 389

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg
 50 55 60
 Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 390

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 390

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Gln Leu Ala Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg
 50 55 60

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 391

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 391

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

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

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 392

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 392

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Gln Leu Ala Ala Leu Gly Gly Glu Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 393

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 393

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Gln Leu Ala Ala Leu Gly Gly Thr Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 394

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 394

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Glu Gln Arg Leu Ile Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Glu Ala Ala Val Ile Arg

50 55 60

Lys Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 395

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 395

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Gln Arg Leu Gly Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15
Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Gln Gly Ala Ala Val Ile Arg
50 55 60

Asp Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 396

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 396

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Met Arg Leu Ser Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asp Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Glu Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 397

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 397

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Gln Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Asp Glu Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Glu His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 398

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 398

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Asp Gln Arg Leu Trp Ala Ile Glu Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

His Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 399

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 399

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Gly

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

Ala Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 400

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 400

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Ser Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Ile Ala Ala Ala Ser Ile Arg

50 55 60

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 401

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 401

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Asp Trp Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 402

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 402

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asp Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asn

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Asp Asn Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Glu Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 403

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 403

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Asp Arg Leu Asp Ala Leu Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 404

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 404

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Val Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Ser

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Ile Glu Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 405

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 405

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Val Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Ile Gln Ala Ala Ile Ile Arg
 50 55 60

Glu Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 406

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 406

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asn Tyr Arg Leu Gly Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Gln Ile Ala Ala Glu Ile Arg

 50 55 60

Glu Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 407

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 407

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Phe Thr Arg Leu Asp Ala Ile Asn Glu

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

His Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 408

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 408

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ser Asn Arg Leu Asp Ala Ile Gly Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg His Gln Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Trp Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 409

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 409

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Gly Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Arg

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Glu Asp Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Gly Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 410

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 410

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Asp Glu Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 411

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 411

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Val Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Thr Trp Ala Ala Trp Ile Arg
50 55 60

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 412

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 412

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Trp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Arg Glu Ala Ala Ile Ile Arg
50 55 60

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 413

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 413

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Asp Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Gln

1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Asp Glu Ala Ala Trp Ile Arg
 50 55 60
 Ser Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 414

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 414

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe His Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Leu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 415

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 415

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Asn

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

Asp Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 416

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 416

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Gln Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Asn

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Asp His Ala Ala Met Ile Arg

50 55 60

Trp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 417

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 417

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Glu Glu Arg Leu Phe Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Tyr Leu Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 418

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 418

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Trp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asp Thr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Asn Asp Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Glu Pro Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 419

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 419

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Trp Glu Arg Leu Glu Ala Ile Asp Met

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Asp Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 420

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 420

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Met Trp Arg Leu Asp Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Glu Met Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 421

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 421

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Asp Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Glu Tyr Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 Thr Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 422

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 422

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

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

Thr Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 423

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 423

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Glu

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

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 424

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 424

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Glu Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Ala Tyr Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Trp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 425

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 425

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Glu Arg Leu Asn Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Leu Tyr Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 426

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 426

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Glu Arg Leu Trp Ala Ile Asp Tyr

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ala Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 427

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 427

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Asn Arg Leu Trp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Asn Tyr Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Trp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 428

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 428

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Glu Arg Leu Trp Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Asp Trp Ala Ala Asp Ile Arg
50 55 60

Trp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 429

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 429

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Glu Arg Leu Glu Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Asp Asp Ala Ala Asn Ile Arg
 50 55 60
 His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 430

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 430

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Glu Glu Arg Leu Trp Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Ser Glu Ala Ala Trp Ile Arg
 50 55 60

Met Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 431

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 431

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Glu His Arg Leu Glu Ala Ile Glu Ser

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

Glu Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 432

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 432

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Trp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Ser Thr Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Arg Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 433

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 433

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Trp Gly Arg Leu Glu Ala Ile Glu Ser

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu His Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Ala Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 434

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 434

Met Gly Ser Trp Gln Glu Phe Thr Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asn

1 5 10 15

Arg Leu Glu Thr Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 435

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 435

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Asn Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15
Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg His Ser Ala Ala Arg Ile Arg
50 55 60

Leu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 436

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 436

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Asn Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15
Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg His Ser Ala Ala Leu Ile Arg
50 55 60

Leu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 437

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 437

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asn Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Lys Val Ala Ala Asn Ile Arg
 50 55 60
 Leu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 438

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 438

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe His His Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Lys Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 439

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 439

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ala Lys Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

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

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 440

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 440

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Tyr Val Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Met Val Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Thr Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 441

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 441

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Thr Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Gly

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Val Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Met Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 442

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 442

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Val Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 443

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 443

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ala Ile Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15
Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

65 70

<210> 444

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 444

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Val Ile Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15
Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Met Ala Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60
Met Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 445

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 445

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Val Arg Val Asp Ala Ile Tyr Ala

1 5 10 15
 Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Val Trp Ala Ala Asn Ile Arg
 50 55 60
 His Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 446

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 446

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe His Val Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Ala
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Arg Leu Arg Glu Trp Ala Ala Asn Ile Arg
 50 55 60
 Arg Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 447

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 447

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Leu Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Gly

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

Asn Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 448

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 448

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Met Arg Leu Asp Ala Ile Val Gly

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Arg Trp Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 449

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 449

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asn Ile Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg His Trp Ala Ala Ser Ile Arg

 50 55 60

Arg Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 450

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 450

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Gly Val Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 451

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 451

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asn Leu Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15
Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Ala Ser Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Val Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 452

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 452

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asn Leu Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Gly

1 5 10 15
Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Ala Ala Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60

Val Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 453

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 453

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asn Trp Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Val Ser Ala Ala Lys Ile Arg
 50 55 60

Gly Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 454

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 454

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Ala Trp Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Ser

1 5 10 15

Arg Leu Ala Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Val Ala Ala Ala Asn Ile Arg

 50 55 60

Tyr Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 455

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 455

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ala Trp Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

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

Arg Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 456

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 456

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ser Ile Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Thr

1 5 10 15

Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Lys Gly Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Lys Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 457

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 457

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Ile Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Val

1 5 10 15

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Ser Tyr Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Gln Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 458

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 458

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ser Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Asn Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 459

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 459

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ile Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Arg Tyr Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60

Asn Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 460

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 460

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu Val Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asn

1 5 10 15
Arg Leu Ala Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Arg Leu Arg Arg Tyr Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60

His Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 461

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 461

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Met

1 5 10 15
 Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Arg Tyr Ala Ala Asn Ile Arg
 50 55 60
 Ala Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 462

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 462

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Lys Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 463

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 463

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

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

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 464

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 464

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Leu Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Lys Thr Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Glu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 465

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 465

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asn Trp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Gly Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 466

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 466

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Trp Trp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Val Glu Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Thr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 467

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 467

Met Gly Ser Trp Phe Tyr Phe Lys Asp Asp Leu Ala Asp Ile Asn Tyr

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 468

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 468

Met Gly Ser Trp His Phe Phe Lys Asp Asp Leu Ala Trp Ile Lys Asn

1 5 10 15
Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 469

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 469

Met Gly Ser Trp His Trp Phe Lys Thr Asp Leu Ala Asp Ile Lys Glu

1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
 20 25 30
 Asp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Glu Phe Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 470

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 470

Met Gly Ser Trp Trp Leu Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Asp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Arg Gly Leu Gln Ile Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 471

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 471

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 472

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 472

Met Gly Ser Trp Gln Trp Phe Lys Asp Asp Leu Ala Tyr Ile Lys Glu

1 5 10 15

Thr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

20 25 30

Asp Met Ile Ala Asp Phe Glu Phe Glu Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 473

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 473

Met Gly Ser Trp Ile Leu Phe Lys Asp Asp Leu Ala Trp Ile Lys Glu

1 5 10 15

Thr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Asp Asn Ile Ala Asp Phe Glu Glu Gln Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 474

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 474

Met Gly Ser Trp Ile Val Phe Lys Asp Asp Leu Ala Asp Ile Lys Arg

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Asp Glu Ile Ala Asp Phe Glu Trp Gln Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 475

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 475

Met Gly Ser Trp Gly His Phe Lys Gln Asp Leu Ala Trp Ile Lys Asp

1 5 10 15
 Thr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
 20 25 30

Asp Asp Ile Ala Met Phe Glu Met Glu Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 476

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 476

Met Gly Ser Trp Gly Tyr Phe Lys Asp Asp Leu Ala Trp Ile Lys Gly

1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
 20 25 30

Trp Phe Ile Ala Val Phe Glu Glu Asp Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 477

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 477

Met Gly Ser Trp Tyr Trp Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Gly

1 5 10 15
 Leu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
 20 25 30
 Asp Glu Ile Ala Val Phe Glu Gln Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 478

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 478

Met Gly Ser Trp Met Phe Phe Lys Glu Asp Leu Ala Asp Ile Lys Trp
 1 5 10 15
 Ala Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 479

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 479

Met Gly Ser Trp Thr Phe Phe Lys Glu Asp Leu Ala Gly Ile Lys Trp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 480

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 480

Met Gly Ser Trp Val Phe Phe Lys Asp Asp Leu Ala Asp Ile Lys Asp

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Ile Ala Ile Ala Leu Phe Glu Trp Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 481

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 481

Met Gly Ser Trp Thr Phe Phe Lys Asn Asp Leu Ala Glu Ile Lys Asp

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Trp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Tyr Ser Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 482

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 482

Met Gly Ser Trp Thr Tyr Phe Lys Asp Asp Leu Ala Asp Ile Lys Gln

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Ile Glu Ile Ala Glu Phe Glu Glu Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 483

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 483

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

1 5 10 15
Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Glu Glu Ile Ala Glu Phe Glu Glu Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 484

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 484

Met Gly Ser Trp Tyr Trp Phe Lys Gln Asp Leu Ala His Ile Lys Ser

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

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

65 70

<210> 485

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 485

Met Gly Ser Trp Thr Phe Phe Lys Trp Asp Leu Ala Asp Ile Lys Ala

1 5 10 15
 Asn Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30
 Glu Asp Leu Ala Gly Phe Glu Ala Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 486

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 486

Met Gly Ser Trp Ser Phe Phe Lys Glu Glu Leu Ala Asn Ile Gln Val

1 5 10 15
 Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

 20 25 30
 Glu Asp Ile Ala Asp Phe Glu Glu Asp Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 487

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 487

Met Gly Ser Trp Glu Phe Phe Lys Tyr Glu Leu Ala Asp Ile Lys Asp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 488

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 488

Met Gly Ser Trp Gln Thr Phe Lys Asp Glu Leu Ala His Ile Lys Trp

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Trp Asp Ile Ala Asn Phe Glu Glu Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 489

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 489

Met Gly Ser Trp Tyr Trp Phe Lys Glu Glu Leu Ala Phe Ile Lys Trp

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

 20 25 30

Glu Asp Ile Ala Tyr Phe Glu Glu Met Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 490

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 490

Met Gly Ser Trp Asn Ser Phe Lys Asp Glu Leu Ala Glu Ile Lys Ala

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

 20 25 30

Glu Asp Ile Ala Trp Phe Glu Glu His Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 491

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 491

Met Gly Ser Trp Asp Leu Phe Lys Trp Glu Leu Ala Glu Ile Lys Leu

1 5 10 15
Gly Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
20 25 30

Tyr Asp Ile Ala Trp Phe Glu Glu Asp Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 492

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 492

Met Gly Ser Trp Ile Phe Phe Lys Gln Asp Leu Ala Glu Ile Lys Leu

1 5 10 15
Asn Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 493

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 493

Met Gly Ser Trp His Leu Phe Lys Trp Thr Leu Ala Glu Ile Lys Tyr

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 494

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 494

Met Gly Ser Trp Val Thr Phe Lys Asp Glu Leu Ala Asp Ile Lys Asp
 1 5 10 15
 Phe Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 495

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 495

Met Gly Ser Trp Val Tyr Phe Lys Asp Glu Leu Ala Asp Ile Lys Asp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 496

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 496

Met Gly Ser Trp Glu Thr Phe Lys Tyr Glu Leu Ala Glu Ile Lys Asp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Asp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Phe Glu Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 497

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 497

Met Gly Ser Trp Asn Thr Phe Lys Tyr Glu Leu Ala Glu Ile Lys His

1 5 10 15

Phe Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Asp Asp Ile Ala Met Phe Glu Trp Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 498

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 498

Met Gly Ser Trp Tyr Val Phe Lys Asp Glu Leu Ala Glu Ile Lys Gln

1 5 10 15

Phe Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Asp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Thr Gln Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 499

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 499

Met Gly Ser Trp Ile Phe Phe Lys Glu Gln Leu Ala Ile Ile Lys Trp

1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 500

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 500

Met Gly Ser Trp Glu Phe Phe Lys Glu Val Leu Ala Glu Ile Lys Tyr

1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 501

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 501

Met Gly Ser Trp Val Phe Phe Lys Glu Asp Leu Ala Thr Ile Lys Asn

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 502

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 502

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Lys Glu Asp Leu Ala Glu Ile Lys Val

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

 20 25 30

Met Gly Ile Ala Asp Phe Glu Asp Gly Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 503

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 503

Met Gly Ser Trp His Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Asn Ile Lys Asp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 504

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 504

Met Gly Ser Trp Phe Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Phe Ile Lys Glu

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Asp Gly Ile Ala Phe Phe Glu Trp Asp Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 505

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 505

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

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Asp Phe Ile Ala Gln Phe Glu Phe Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 506

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 506

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

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Gln Trp Ile Ala Glu Phe Glu Trp Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 507

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 507

Met Gly Ser Trp Asn Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Ile Ile Lys Met

1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30

His Asn Ile Ala Gly Phe Glu Phe Glu Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 508

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 508

Met Gly Ser Trp Ser Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Glu Ile Lys Met

1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
 20 25 30

Trp Tyr Ile Ala Glu Phe Glu Phe Gln Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 509

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 509

Met Gly Ser Trp Ser Trp Phe Lys Gln Asp Leu Ala Asp Ile Lys Ile

1 5 10 15
Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30
Trp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Phe Glu Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 510

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 510

Met Gly Ser Trp Ser Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Asp Ile Lys Phe
1 5 10 15
Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 511

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 511

Met Gly Ser Trp Ser Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Ser Ile Lys Ala

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 512

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 512

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Lys Glu Asp Leu Ala Glu Ile Lys Trp

1 5 10 15

Phe Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

His Asp Ile Ala Lys Phe Glu Phe Glu Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 513

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 513

Met Gly Ser Trp Glu Trp Phe Lys Ser Asp Leu Ala Ser Ile Lys Trp

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

His Asp Ile Ala Glu Phe Glu Glu Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 514

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 514

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Lys Asp Asp Leu Ala Met Ile Lys Met

1 5 10 15

Thr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

His Asp Ile Ala Glu Phe Glu Asp Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 515

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 515

Met Gly Ser Trp Thr Phe Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Trp

1 5 10 15
Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 516

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 516

Met Gly Ser Trp Ser Asp Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Met

1 5 10 15
Ile Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
20 25 30

Asn Asp Ile Ala Trp Phe Glu Asp Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 517

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 517

Met Gly Ser Trp Ser Met Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Ala

1 5 10 15
 Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30
 Asp Asp Ile Ala Trp Phe Glu Asp Asp Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 518

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 518

Met Gly Ser Trp Gln Tyr Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Met

1 5 10 15

Val Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Ala Asp Ile Ala Met Phe Glu Asp Asp Leu Gln Ile Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 519

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 519

Met Gly Ser Trp Ser Phe Phe Lys Asp Asp Leu Ala Glu Ile Lys Tyr

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 520

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 520

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Lys Glu Glu Leu Ala Glu Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Ile Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Gln Ser Ile Ala Asp Phe Glu Tyr Asp Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 521

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 521

Met Gly Ser Trp Ala Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Glu Ile Lys Val

1 5 10 15

Phe Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Val Ser Ile Ala Asp Phe Glu Tyr Glu Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 522

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 522

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Lys Phe Asp Leu Ala Glu Ile Lys Glu

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

20 25 30

Asp Asp Ile Ala Phe Phe Glu Tyr Asp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 523

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 523

Met Gly Ser Trp Tyr Asp Phe Lys Tyr Asp Leu Ala Glu Ile Lys Met

1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu
 20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 524

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 524

Met Gly Ser Trp Tyr Ile Phe Lys Glu Asp Leu Ala Glu Ile Lys Glu

1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
 20 25 30

Glu Glu Ile Ala Leu Phe Glu Met Glu Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 525

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 525

Met Gly Ser Trp Val Leu Phe Lys Glu Glu Leu Ala Tyr Ile Lys Phe

1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu
 20 25 30
 Asn Val Ile Ala Ile Phe Glu Ser Asn Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 526

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 526

Met Gly Ser Trp Gln Asp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Trp Ile Lys Tyr
 1 5 10 15
 Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 527

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 527

Met Gly Ser Trp Asp His Phe Lys Asn Asp Leu Ala Trp Ile Lys Lys

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 528

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 528

Met Gly Ser Trp Tyr Asp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Asp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Asn Val Ile Ala Tyr Phe Glu Asn Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 529

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 529

Met Gly Ser Trp Tyr Met Phe Lys Glu Glu Leu Ala Asp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Asp Asp Ile Ala Gly Phe Glu Trp Asp Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 530

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 530

Met Gly Ser Trp Tyr Tyr Phe Lys Asp Glu Leu Ala Asp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Met Leu Ile Ala Gln Phe Glu Leu Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 531

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 531

Met Gly Ser Trp Met Tyr Phe Lys Asp Thr Leu Ala Asp Ile Lys Trp

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Asp Trp Ile Ala Glu Phe Glu Asp Asp Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 532

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 532

Met Gly Ser Trp Tyr Gln Phe Lys His Asp Leu Ala Asp Ile Lys Tyr

1 5 10 15
Gly Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Asp Asp Ile Ala Asp Phe Glu Leu Asp Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 533

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 533

Met Gly Ser Trp Tyr Val Phe Lys Asp Asp Leu Ala Asp Ile Lys Tyr

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 534

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 534

Met Gly Ser Trp Asn Phe Phe Lys Tyr Asp Leu Ala Asp Ile Met Ala
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 535

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 535

Met Gly Ser Trp His Trp Phe Lys Ile Val Leu Ala Asp Ile Lys Asp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 536

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 536

Met Gly Ser Trp His Trp Phe Lys Ile Val Leu Ala Asp Ile Lys Asp

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

20 25 30

Thr Thr Ile Ala Asp Phe Glu Met Asp Leu His His Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 537

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 537

Met Gly Ser Trp Phe Met Phe Lys Glu Glu Leu Ala Asp Ile Lys Asp

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

20 25 30

Ser Tyr Ile Ala Trp Phe Glu Gln Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 538

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 538

Met Gly Ser Trp Phe Met Phe Lys Gln Glu Leu Ala Trp Ile Lys Glu

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Trp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Trp Asp Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 539

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 539

Met Gly Ser Trp Gln Ile Phe Lys Gly Glu Leu Ala Tyr Ile Lys Gln

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 540

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 540

Met Gly Ser Trp Asp Phe Phe Lys Glu Glu Leu Ala Glu Ile Lys His

1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Phe Trp Ile Ala Asp Phe Glu Gln Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 541

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 541

Met Gly Ser Trp Phe Asn Phe Lys Glu Glu Leu Ala Val Ile Lys Phe

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 542

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 542

Met Gly Ser Trp Tyr Gln Phe Lys Thr Glu Leu Ala Trp Ile Lys Asp
 1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 543

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 543

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Lys Asp Tyr Leu Ala Asp Ile Lys Trp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 544

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 544

Met Gly Ser Trp Val Arg Phe Lys Asp Phe Leu Ala Asp Ile Lys Met

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Tyr His Ile Ala Glu Phe Glu His Asn Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 545

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 545

Met Gly Ser Trp Trp Leu Phe Lys Glu Gln Leu Ala Leu Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Asn Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

 20 25 30

Ser Trp Ile Ala Glu Phe Glu His Gln Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 546

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 546

Met Gly Ser Trp His Val Phe Lys Thr Glu Leu Ala Asp Ile Lys Phe

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

 20 25 30

Leu Trp Ile Ala Glu Phe Glu His Glu Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 547

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 547

Met Gly Ser Trp Ile Trp Phe Lys Asp Trp Leu Ala Asp Ile Lys Asp

1 5 10 15
 Leu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
 20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 548

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 548

Met Gly Ser Trp Gly Trp Phe Lys His Glu Leu Ala Phe Ile Lys Ala

1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30

Glu Glu Ile Ala Glu Phe Glu Tyr Glu Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 549

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 549

Met Gly Ser Trp Thr Trp Phe Lys Asp Asn Leu Ala Trp Ile Lys Glu

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 550

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 550

Met Gly Ser Trp Thr Tyr Phe Lys Asn Asp Leu Ala Gly Ile Lys Glu
 1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 551

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 551

Met Gly Ser Trp Thr Trp Phe Lys Trp Asp Leu Ala Asp Ile Lys Gly

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 552

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 552

Met Gly Ser Trp Leu Tyr Phe Lys Glu Tyr Leu Ala Asp Ile Lys Ser

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Asp Phe Glu Glu Gln Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 553

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 553

Met Gly Ser Trp His Trp Phe Lys Glu Glu Leu Ala Glu Ile Lys Glu

1 5 10 15

Asp Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Tyr Asp Ile Ala Met Phe Glu Leu Ser Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 554

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 554

Met Gly Ser Trp Asn Asp Phe Lys Glu Glu Leu Ala Trp Ile Lys Phe

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Glu Asp Ile Ala Met Phe Glu Gln Gln Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 555

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 555

Met Gly Ser Trp Trp Asp Phe Lys Asp Trp Leu Ala Glu Ile Lys His

1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu
 20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 556

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 556

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Lys Glu Asp Leu Ala His Ile Lys Thr

1 5 10 15
 Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu
 20 25 30

Asp Glu Ile Ala Asp Phe Glu Met Tyr Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 557

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 557

Met Gly Ser Trp Asp Phe Phe Lys Tyr Asp Leu Ala Asn Ile Asn Glu

1 5 10 15
 Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
 20 25 30
 Tyr Gly Ile Ala Asp Phe Glu Leu Trp Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 558

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 558

Met Gly Ser Trp Tyr Gln Phe Lys Asp Asp Leu Ala His Ile Lys His
 1 5 10 15
 Leu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Val Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 559

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 559

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys His Asp Leu Ala Asp Ile Lys Arg

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 560

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 560

Met Gly Ser Trp Val Val Phe Lys Gln Asp Leu Ala Asp Ile Asn His

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Trp Glu Ile Ala Asp Phe Glu Trp Glu Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 561

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 561

Met Gly Ser Trp Phe Gln Phe Lys Glu Phe Leu Ala Met Ile Thr His

1 5 10 15

Asn Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 562

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 562

Met Gly Ser Trp His Trp Phe Lys Glu Asp Leu Ala Met Ile Thr Asp

1 5 10 15

Val Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Ser Glu Ile Ala Val Phe Glu Ala Asp Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 563

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 563

Met Gly Ser Trp Ser Trp Phe Gln Trp Asp Leu Ala Gly Ile Lys Asp

1 5 10 15
His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 564

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 564

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Lys Gly Glu Leu Ala Glu Ile Lys Trp

1 5 10 15
Ile Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Asp Glu Ile Ala Ala Phe Glu Trp Asp Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 565

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 565

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Lys Trp Thr Leu Ala Leu Ile Lys Gln

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 566

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 566

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Met

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

Val Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 567

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 567

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

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

Thr Glu Leu Val Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 568

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 568

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asp His Arg Leu Thr Ala Ile Asp Thr

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Ser Ser Ile Ala Glu Phe Glu Trp Trp Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Ala Glu Ala Glu Ala Ile Tyr

50 55 60

Val Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 569

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 569

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Gln Phe Arg Leu Tyr Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Gln Asp Ile Ala Asp Phe Glu Trp Met Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Met Leu Glu Ala Asp Ala Ile Glu

50 55 60

Ala Glu Leu Lys Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 570

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 570

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp His Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Gln

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Tyr Gly Ile Ala Glu Phe Glu Glu Tyr Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Ile Ser Glu Ala Trp Ala Ile Glu

50 55 60

Trp Glu Leu Ser Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 571

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 571

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Met Arg Leu Asp Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Gln Tyr Ile Ala Glu Phe Glu Arg Gln Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Asp Glu Ala Trp Ala Ile Glu
50 55 60

Asp Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 572

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 572

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Asp Ser Arg Leu Asp Ala Ile Ala Tyr

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu
20 25 30

Trp Ile Ile Ala Asp Phe Glu Glu Asp Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Ser Glu Ala Tyr Ala Ile Glu
50 55 60

Ile Glu Leu Asn Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 573

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 573

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Ala Tyr

1 5 10 15
 Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30
 Trp Glu Ile Ala Glu Phe Glu Leu Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Val Trp Glu Ala Asp Ala Ile Glu
 50 55 60
 Trp Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 574

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 574

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Gly Ser

1 5 10 15

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

 20 25 30

Phe Tyr Ile Ala Asp Phe Glu Glu Trp Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Trp Glu Ala Phe Ala Ile Asp

 50 55 60

Glu Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 575

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 575

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Gln Arg Leu Asp Ala Ile Asp Val

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

Asp Glu Leu Cys Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 576

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 576

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Val Arg Leu Asp Ala Ile Phe Asn

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Phe Asp Ile Ala Trp Phe Glu Met Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Asp Glu Ala Glu Ala Ile Thr

50 55 60

Asn Glu Leu Val Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 577

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 577

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Lys Arg Leu Asp Ala Ile Thr Arg

1 5 10 15

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Ser Thr Ile Ala Trp Phe Glu Trp Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Trp Glu Ala Tyr Ala Ile Asp

50 55 60

Tyr Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 578

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 578

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp His Arg Leu Glu Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Phe Asp Ile Ala Asp Phe Glu Trp Asp Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Asp Glu Ala Ala Ala Ile Gly

50 55 60

His Glu Leu Leu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 579

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 579

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Asp Asp Arg Leu Leu Ala Ile Trp Gly

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Glu Gln Ile Ala Gly Phe Glu Asp Glu Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Gln Glu Ala Glu Ala Ile Glu
50 55 60

Lys Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 580

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 580

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Glu Gln Ile Ala Val Phe Glu His Gln Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asn Gln Glu Ala Glu Ala Ile Asp
50 55 60

Leu Glu Leu Lys Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 581

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 581

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asp Asp Arg Leu Phe Ala Ile Tyr Trp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Asp Glu Ala His Ala Ile Ser
 50 55 60
 Ile Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 582

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 582

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Asp Gln Arg Leu Glu Ala Ile Trp Asn
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 583

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 583

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Glu Arg Leu Trp Ala Ile Trp Glu

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

Thr Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 584

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 584

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Asp Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Trp Met

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Trp Glu Ala Phe Ala Ile Gly

50 55 60

Val Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 585

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 585

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Ser Arg Leu Glu Ala Ile Trp Trp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

20 25 30

Gln Tyr Ile Ala Asp Phe Glu Gln His Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Trp Glu Ala Asp Ala Ile Trp

50 55 60

Leu Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 586

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 586

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr Met Arg Leu Val Ala Ile His Met

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Val Phe Glu

20 25 30

Asn Tyr Ile Ala Glu Phe Glu Glu Tyr Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Thr Ile Glu Ala Asp Ala Ile Gly

50 55 60

Thr Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 587

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 587

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Tyr Tyr Arg Leu Val Ala Ile Thr His

1 5 10 15
Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Asp Asp Ile Ala Gly Phe Glu Trp Asp Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Tyr Lys Glu Ala Gly Ala Ile Gly
50 55 60

Met Glu Leu Thr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 588

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 588

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Thr Arg Leu Leu Ala Ile Phe Gly

1 5 10 15
Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu
20 25 30

Met Leu Ile Ala Lys Phe Glu Asp Asp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Ser Glu Glu Ala Phe Ala Ile Asp
50 55 60

His Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 589

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 589

Met Gly Ser Trp Arg Glu Phe Asp Gln Arg Leu Trp Ala Ile Asp Trp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Tyr Arg Glu Ala Phe Ala Ile Asp
 50 55 60
 Trp Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 590

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 590

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe His Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

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

Phe Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 591

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 591

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Glu Ala Ile Asp Arg

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

Phe Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 592

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 592

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

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Asn Ser Ile Ala Asp Phe Glu Trp Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asn Arg Glu Ala Val Ala Ile Asp

50 55 60

Asn Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 593

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 593

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ile Met Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Trp His Ile Ala Asp Phe Glu Asp His Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Glu Glu Ala Asp Ala Ile Trp

50 55 60

Glu Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 594

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 594

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Leu Leu Arg Leu Asp Ala Ile Glu His

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Trp Glu Ile Ala Asp Phe Glu Asp Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Val Glu Leu Val Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 595

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 595

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asn Met Arg Leu Gly Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Asp Met Ile Ala Ile Phe Glu Asp Asp Leu Gln Ile Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Gln Glu Ala Ala Ala Ile His
50 55 60

Gln Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 596

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 596

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe His Trp Arg Leu Gly Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Asp Gly Ile Ala Asp Phe Glu Ala Ile Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Ser Glu Ala Val Ala Ile His
50 55 60

His Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 597

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 597

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Trp Ala Ile Asp Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Val Ala Glu Ala Trp Ala Ile Phe
 50 55 60
 Asp Glu Leu Ala Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 598

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 598

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asp Gln Arg Leu Asp Ala Ile Thr Phe
 1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
 20 25 30
 Asp Val Ile Ala Leu Phe Glu Tyr His Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Val Glu Ala Trp Ala Ile Phe
 50 55 60
 His Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 599

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 599

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Phe Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

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

Asp Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 600

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 600

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Asp Arg Leu Thr Ala Ile Glu His

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

20 25 30

Asp Ser Ile Ala His Phe Glu Gly Ser Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Tyr Lys Glu Ala Glu Ala Ile Glu

50 55 60

Trp Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 601

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 601

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Asp Arg Leu Trp Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Glu Ala Trp Ala Ile Glu

50 55 60

Asn Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 602

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 602

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Val Glu Arg Leu Ser Ala Ile Asp His

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Gln Gln Ile Ala Glu Phe Glu Ile His Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Phe Glu Ala Asp Ala Ile Phe

50 55 60

Asp Glu Leu Leu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 603

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 603

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Val Asp Arg Leu Asp Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Asp Thr Ile Ala His Phe Glu Trp Asn Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asn Gly Glu Ala Asp Ala Ile Thr
50 55 60

Asp Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 604

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 604

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Asp Ser Arg Leu Asp Ala Ile Ala Gln

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
20 25 30

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

Asn Glu Leu Lys Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 605

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 605

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Asp Ser Arg Leu Ile Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
 20 25 30
 Asp Asp Ile Ala Gln Phe Glu Gln His Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Gln Glu Ala Asp Ala Ile Thr
 50 55 60
 Phe Glu Leu Lys Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 606

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 606

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Glu Glu Arg Leu Glu Ala Ile Trp Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Arg Glu Leu Lys Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 607

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 607

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asp Arg Leu Ala Ala Ile Trp Asp

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

Thr Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 608

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 608

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Glu Ser Arg Leu Trp Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Gln Asp Ile Ala Asp Phe Glu Met Ser Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Ile Arg Glu Ala Glu Ala Ile Glu

50 55 60

Thr Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 609

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 609

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Glu Asp Arg Leu Ile Ala Ile Trp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Ala Asp Ile Ala Asp Phe Glu Glu Ser Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Ile Phe Glu Ala Ile Ala Ile Asn

50 55 60

Lys Glu Leu Met Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 610

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 610

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Thr Ile Arg Leu Glu Ala Ile Gln Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Trp Asp Ile Ala Glu Phe Glu Glu Gly Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu His Thr Glu Ala Asp Ala Ile Met

50 55 60

Asn Glu Leu Val Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 611

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 611

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Ser Arg Leu Asp Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Trp Asp Ile Ala Asp Phe Glu Gln Gly Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Ala Gln Glu Ala Asn Ala Ile Gly
50 55 60

Ser Glu Leu Thr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 612

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 612

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Tyr Arg Leu Tyr Ala Ile Gln Asp

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Trp Glu Ile Ala Asp Phe Glu His Met Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Gln Glu Ala Asp Ala Ile Asp
50 55 60

Ala Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 613

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 613

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Phe His Arg Leu Asp Ala Ile Gln Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gln Phe Glu Ala Phe Ala Ile Glu
 50 55 60
 Gly Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 614

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 614

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ser Ser Arg Leu Asn Ala Ile Asp Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

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

Tyr Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 615

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 615

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Ile Asp

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

Asp Glu Leu Thr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 616

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 616

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Gln Asp Ile Ala Asp Phe Glu Lys Tyr Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Trp Glu Glu Ala Asp Ala Ile Met

50 55 60

Trp Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 617

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 617

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Glu Glu Arg Leu Met Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Gln Trp Ile Ala Leu Phe Glu Tyr Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gly Met Glu Ala Phe Ala Ile Asn

50 55 60

Asn Glu Leu Ser Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 618

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 618

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Glu Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu

20 25 30

Asp Ile Ile Ala Phe Phe Glu Gln Asp Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Met Glu Ala Glu Ala Ile Ser

50 55 60

Ile Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 619

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 619

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Glu Lys Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Asp Ser Ile Ala Trp Phe Glu Trp Asp Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asn Glu Glu Ala Asp Ala Ile Tyr
50 55 60

Gln Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 620

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 620

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Thr Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
20 25 30

His Gln Ile Ala Phe Phe Glu Glu Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu His Met Glu Ala Glu Ala Ile Met
50 55 60

Glu Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 621

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 621

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Glu Asp Arg Leu Met Ala Ile Val Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gly Asp Glu Ala Glu Ala Ile Glu
 50 55 60
 Trp Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 622

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 622

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Glu Asp Arg Leu Phe Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

 20 25 30

Asn Ile Ile Ala Ser Phe Glu Glu Val Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Arg Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 623

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 623

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Leu Phe Arg Leu Glu Ala Ile Gln Asp

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

Tyr Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 624

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 624

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Asn Arg Leu Phe Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Glu Glu Ile Ala Ser Phe Glu Asp Asn Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gln Leu Glu Ala Phe Ala Ile Met

50 55 60

Glu Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 625

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 625

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

 20 25 30

Phe Ala Ile Ala Glu Phe Glu Asp Ala Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Tyr Glu Glu Ala Val Ala Ile Asp

 50 55 60

Glu Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 626

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 626

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asp Ala Arg Leu Met Ala Ile Asn Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Tyr His Ile Ala Leu Phe Glu Asp Gln Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Thr Leu Glu Ala Val Ala Ile Asn

 50 55 60

Glu Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 627

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 627

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asp Ser Arg Leu Ala Ala Ile Asp Tyr

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Tyr Thr Ile Ala Asn Phe Glu His Thr Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Val Tyr Glu Ala His Ala Ile Ala
50 55 60

Thr Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 628

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 628

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asp Trp

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Gly Asp Ile Ala Leu Phe Glu Gln Tyr Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Met Glu Glu Ala Asp Ala Ile Lys
50 55 60

Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 629

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 629

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asp Phe

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asn Glu Glu Ala Asn Ala Ile Phe
 50 55 60
 His Glu Leu Ser Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 630

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 630

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asp Ser Arg Leu Asp Ala Ile Asp Phe
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

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

Thr Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 631

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 631

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Phe Asp

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

Trp Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 632

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 632

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Tyr Thr Ile Ala Glu Phe Glu Lys Glu Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Glu Glu Leu Met Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 633

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 633

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Glu Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Gly

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Tyr Glu Ala Ser Ala Ile Phe

50 55 60

Glu Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 634

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 634

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Gly Asp Arg Leu Glu Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

20 25 30

Trp Trp Ile Ala Glu Phe Glu His His Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Tyr Glu Ala Asp Ala Ile Trp

50 55 60

Gly Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 635

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 635

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asn Asp Arg Leu Asp Ala Ile Ser Glu

1 5 10 15
Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
20 25 30

Trp Gln Ile Ala Val Phe Glu Lys Thr Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Thr Leu Glu Ala Asn Ala Ile Phe
50 55 60

Glu Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 636

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 636

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Met Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Trp Glu Ile Ala Glu Phe Glu Glu His Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Trp Glu Ala Leu Ala Ile Thr
50 55 60

Glu Glu Leu Ala Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 637

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 637

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Met Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Gln

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Trp Glu Ala Thr Ala Ile Ser
 50 55 60
 Glu Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 638

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 638

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asn Trp Arg Leu Arg Ala Ile Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

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

Glu Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 639

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 639

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Ile Arg Leu Asp Ala Ile Asp Glu

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

Glu Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 640

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 640

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Trp Arg Leu Asp Ala Ile Asp Arg

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Glu Glu Ile Ala Asp Phe Glu Trp Met Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Thr Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 641

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 641

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Tyr Arg Leu Arg Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Phe Glu Ile Ala Phe Phe Glu Asp Gln Leu Gln Arg Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Phe Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 642

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 642

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

20 25 30

Arg Glu Ile Ala Gln Phe Glu Ile Trp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Asp Glu Ala Thr Ala Ile Asn

50 55 60

Ser Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 643

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 643

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Glu Phe Arg Leu Glu Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Val Phe Glu
20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Gln Phe Glu Phe Met Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gly Met Glu Ala Trp Ala Ile Glu
50 55 60

Asn Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 644

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 644

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Glu Trp Arg Leu Asp Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu
20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Ile Phe Glu Asn Glu Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Ser Glu Ala Tyr Ala Ile Glu
50 55 60

Arg Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 645

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 645

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Phe Asp Arg Leu Asp Ala Ile Asp Glu

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Val Glu Ala His Ala Ile Glu
 50 55 60
 Met Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 646

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 646

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Met Gly Arg Leu Glu Ala Ile Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

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

Trp Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 647

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 647

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ser Asn Arg Leu Asp Ala Ile Trp Glu

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

Trp Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 648

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 648

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe His Met Arg Leu Ile Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu

20 25 30

Glu Ser Ile Ala Tyr Phe Glu Ser Gln Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Tyr Glu Ala His Ala Ile Trp

50 55 60

Arg Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 649

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 649

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Lys Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Cys Phe

1 5 10 15

Arg Leu Ala Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

20 25 30

Asp Glu Ile Ala Tyr Phe Glu Glu Asp Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Tyr Glu Ala Leu Ala Ile Trp

50 55 60

Asp Glu Leu Ala Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 650

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 650

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Ala Met Arg Leu Glu Ala Ile Gln Ala

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu

20 25 30

Asp Glu Ile Ala Phe Phe Glu Thr Met Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Tyr Glu Ala Ala Ala Ile Glu

50 55 60

Ala Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 651

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 651

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asn Ala Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
20 25 30

Asp Ile Ile Ala Ser Phe Glu Asn Ile Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Trp Tyr Glu Ala Tyr Ala Ile Glu
50 55 60

Lys Glu Leu Asn Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 652

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 652

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Trp Asn Arg Leu Glu Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
20 25 30

Asp Glu Ile Ala Glu Phe Glu Ile Tyr Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Lys His Glu Ala Glu Ala Ile Asn
50 55 60

Lys Glu Leu Met Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 653

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 653

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Val Ile Arg Leu Phe Ala Ile Asp Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Tyr Glu Ala Glu Ala Ile Val
 50 55 60

Ser Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 654

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 654

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Leu Ala Arg Leu Tyr Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Thr Asp Glu Ala Val Ala Ile Gly

 50 55 60

Glu Glu Leu Ser Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 655

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 655

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Glu Thr Arg Leu His Ala Ile Asp Glu

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

Trp Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 656

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 656

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Thr Arg Leu Glu Ala Ile Asp Leu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Asp Val Ile Ala Phe Phe Glu Asp Trp Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Glu Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 657

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 657

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Trp Gln Arg Leu Glu Ala Ile Glu Gly

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

 20 25 30

Ser Leu Ile Ala Asp Phe Glu Glu Gln Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Met Ala Glu Ala Glu Ala Ile Asp

 50 55 60

Asn Glu Leu Arg Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 658

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 658

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Gln Arg Leu Glu Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

 20 25 30

Glu Asp Ile Ala Asp Phe Glu Glu Trp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gln Tyr Glu Ala Tyr Ala Ile Ala

 50 55 60

Glu Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 659

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 659

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asn Arg Leu Phe Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Asn Phe Glu Trp Gly Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Asn Glu Ala Glu Ala Ile Asp
50 55 60

Ile Glu Leu Ala Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 660

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 660

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Gln Arg Leu Gly Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Asp Ile Ile Ala Tyr Phe Glu Tyr Gln Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Glu Glu Ala Trp Ala Ile Asp
50 55 60

Asp Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 661

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 661

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Gln Arg Leu Asp Ala Ile Glu Thr

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
 20 25 30
 His Ile Ile Ala Asp Phe Glu Asp Glu Leu Gln Ile Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gly Trp Glu Ala Phe Ala Ile Asp
 50 55 60
 Gly Glu Leu Thr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 662

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 662

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Pro Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Glu Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

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

Glu Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 663

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 663

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Ile

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

Phe Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 664

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 664

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Phe Met Ile Ala Met Phe Glu Gln His Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Lys Glu Leu Thr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 665

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 665

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Asp Ala Arg Leu Trp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Phe Met Ile Ala Ala Phe Glu Asp Val Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Met Gly Glu Ala Asn Ala Ile Val

50 55 60

Met Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 666

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 666

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Arg Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Thr Asp Ile Ala Gly Phe Glu Trp Met Leu Gln Leu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu His Glu Ala Trp Ala Ile Asn

50 55 60

Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 667

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 667

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Ile Trp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Thr Glu Ile Ala Thr Phe Glu Ala Gln Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Trp Glu Ala Ile Ala Ile Ala
50 55 60

Trp Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 668

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 668

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Trp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu
20 25 30

Lys Ala Ile Ala Thr Phe Glu Asp Gln Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Thr Glu Ala Leu Ala Ile His
50 55 60

Ala Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 669

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 669

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Gln Trp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Glu Glu Ala Met Ala Ile Gln
50 55 60

Thr Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 670

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 670

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Gln

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Val Phe Glu

20 25 30

Asn Ser Ile Ala Lys Phe Glu Asp Met Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu His Glu Glu Ala Asp Ala Ile Ile

50 55 60

Trp Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 671

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 671

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Asp Arg Leu Trp Ala Ile Asp Arg

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

Met Glu Leu Ala Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 672

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 672

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Leu Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Val Phe Glu

20 25 30

Trp Glu Ile Ala Met Phe Glu Asp His Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu His Ser Glu Ala His Ala Ile Ile

50 55 60

Ser Glu Leu Ser Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 673

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 673

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Glu Asp Arg Leu Ala Ala Ile Glu Arg

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

 20 25 30

Ser Ser Ile Ala Trp Phe Glu Pro Asp Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Met Tyr Glu Ala Glu Ala Ile Phe

 50 55 60

Ser Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 674

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 674

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Thr Ala Ile Glu Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

 20 25 30

Glu Gly Ile Ala Asp Phe Glu Tyr Asp Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Trp Glu Ala Trp Ala Ile Gln

 50 55 60

Ser Glu Leu Thr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 675

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 675

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asp Arg Leu Ala Ala Ile Glu Ala

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Glu Glu Ile Ala Tyr Phe Glu His Gly Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Ser Glu Ala Met Ala Ile Ile
50 55 60

Asp Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 676

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 676

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Ser Trp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Thr

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Met Asp Ile Ala Trp Phe Glu Gln Asp Leu Gln Leu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Glu Glu Ala Tyr Ala Ile Tyr
50 55 60

Glu Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 677

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 677

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Phe Phe Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Tyr Val Glu Ala Tyr Ala Ile Gln
 50 55 60
 Glu Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 678

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 678

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Glu Arg Leu Asn Ala Ile Ser Trp
 1 5 10 15
 Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

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

Glu Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 679

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 679

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Glu Arg Leu Glu Ala Ile Ile Tyr

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

Lys Glu Leu Lys Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 680

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 680

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Asp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Glu Gly Ile Ala Gly Phe Glu His Ala Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Thr Glu Ala Gly Ala Ile Asn

50 55 60

Glu Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 681

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 681

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Glu Glu Arg Leu Gln Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

 20 25 30

Glu Val Ile Ala Gln Phe Glu Tyr Asp Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Asp Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 682

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 682

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Thr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Glu Ser Ile Ala Ile Phe Glu Gln Asp Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Tyr Glu Ala Asn Ala Ile Gln

 50 55 60

Tyr Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 683

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 683

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Thr Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
20 25 30

Asp Ser Ile Ala Gln Phe Glu Gln Glu Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Ala Asp Glu Ala Asp Ala Ile Glu
50 55 60

Ser Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 684

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 684

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Phe Trp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu
20 25 30

Phe Glu Ile Ala Asp Phe Glu Ala Trp Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu His Ser Glu Ala Asp Ala Ile Gln
50 55 60

Leu Glu Leu Arg Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 685

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 685

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asn

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Asp Glu Ala Asp Ala Ile Trp
 50 55 60
 Glu Glu Leu Met Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 686

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 686

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr Tyr Arg Leu His Ala Ile Asp Asn
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

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

Glu Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 687

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 687

Met Gly Ser Trp Arg Glu Phe His Asp Arg Leu Phe Ala Ile Asp Gly

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

Gln Glu Leu Gly Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 688

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 688

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Glu Arg Leu Trp Ala Ile Ser Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

20 25 30

Gly Glu Ile Ala Tyr Phe Glu Gln Asn Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Thr Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 689

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 689

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Glu Gln Arg Leu Trp Ala Ile Asp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Glu Phe Glu Met Asp Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Phe Tyr Glu Ala His Ala Ile Asn

50 55 60

Glu Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 690

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 690

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe His Gln Arg Leu Ala Ala Ile Gly Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Tyr Phe Glu Ala Thr Ala Ile Asp

50 55 60

Glu Glu Leu Met Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 691

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 691

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Ser Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Asn Glu Ile Ala Ser Phe Glu Ser Asp Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Met Phe Glu Ala Glu Ala Ile Asp
50 55 60

Asp Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 692

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 692

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Asp Thr Arg Leu Asp Ala Ile Phe Ser

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
20 25 30

Gly Glu Ile Ala Glu Phe Glu Gly Ser Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Phe Glu Ala His Ala Ile Asp
50 55 60

Glu Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 693

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 693

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Met Ser

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Leu Ala Glu Ala Tyr Ala Ile Asp
 50 55 60
 Trp Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 694

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 694

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Phe Asp Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

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

Glu Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 695

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 695

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Leu Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

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

Met Glu Leu Glu Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 696

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 696

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Glu Asp Arg Leu Val Ala Ile Asp His

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Glu Glu Ile Ala Leu Phe Glu Ser Tyr Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asn Trp Glu Ala Asp Ala Ile His

50 55 60

Ala Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 697

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 697

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Ser Arg Leu Asp Ala Ile Val Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Lys Phe Glu Trp Glu Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asn Trp Glu Ala Gly Ala Ile Glu

50 55 60

Phe Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 698

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 698

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Leu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Arg Asp Ile Ala Phe Phe Glu Ser Glu Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Trp Glu Ala Met Ala Ile Asp

50 55 60

Asp Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 699

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 699

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Met Asp Arg Leu Glu Ala Ile Asp Tyr

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Phe Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 700

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 700

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu His

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu
20 25 30

Gly Ser Ile Ala Ala Phe Glu Ser Trp Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Ala Glu Ala Glu Ala Ile Ala
50 55 60

Asp Glu Leu Trp Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 701

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 701

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Leu Asp Ala Ile Met Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Glu Glu Ala Glu Ala Ile Lys
 50 55 60
 Asp Glu Leu Met Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 702

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 702

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Trp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Glu Trp
 1 5 10 15
 Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

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

Leu Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 703

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 703

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Ala Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

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

Asp Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 704

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 704

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Ser Glu Arg Leu Asp Ala Ile Trp Gly

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Phe His Ile Ala Glu Phe Glu His Glu Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Asn Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 705

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 705

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Trp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Asp Asn Glu Ala Asp Ala Ile Arg

50 55 60

Ile Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 706

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 706

Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Asp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Val Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Phe Glu Ile Ala Gln Phe Glu His Gln Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Asp Glu Ala Asp Ala Ile Trp

50 55 60

Ile Glu Leu Asp Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 707

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 707

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Thr Ile Arg Leu Gly Ala Ile Tyr Trp

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu
20 25 30

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Val Ile Glu Ala Asn Ala Ile Asp
50 55 60

Gly Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 708

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 708

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Trp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asn

1 5 10 15
Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Tyr His Ile Ala Ala Phe Glu Asp Ser Leu Gln His Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Trp Glu Ala His Ala Ile Gln
50 55 60

Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 709

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 709

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Thr Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 Ala Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 710

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 710

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Trp Ala Arg Leu Glu Ala Ile Trp Ile
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Arg Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 711

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 711

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu Val Arg Leu Asp Ala Ile Trp Asp

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

Gln Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 712

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 712

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asp Arg Arg Leu Asp Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Glu Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Asp Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 713

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 713

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asp Met Arg Leu Asp Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu Glu Ala Ala Thr Ile Arg

 50 55 60

Gly Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 714

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 714

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe His Asp Arg Leu Met Ala Ile Glu Thr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Tyr Glu Ala Ala Asp Ile Arg

 50 55 60

Asp Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 715

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 715

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Arg Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Thr

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Tyr Glu Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Met Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 716

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 716

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Ile Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu His

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Glu Glu Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Met Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 717

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 717

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Val Trp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Glu Glu Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Asp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 718

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 718

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Val

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Asp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 719

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 719

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Trp

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

Asp Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 720

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 720

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu His

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Asp Glu Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Asp Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 721

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 721

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

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu Glu Ala Ala Leu Ile Arg

 50 55 60

Tyr Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 722

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 722

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Leu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Glu Ala Ala Val Ile Arg

 50 55 60

Asp Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 723

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 723

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Met Val Arg Leu Asp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Tyr His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 724

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 724

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Gln Trp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Gln His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 725

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 725

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Phe Ala Ile Glu Asn

1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Glu Glu Ala Ala Met Ile Arg
 50 55 60
 Gln Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 726

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 726

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Thr Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Gln Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 727

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 727

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Leu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Met

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

Asn Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 728

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 728

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Glu Glu Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Ile Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 729

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 729

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Ser Arg Leu Asp Ala Ile Phe Met

1 5 10 15

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Glu Asp Ala Ala Phe Ile Arg

 50 55 60

Glu Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 730

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 730

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp His Arg Leu Asp Ala Ile Lys Ala

1 5 10 15

Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Asp Phe Arg

 50 55 60

Leu Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 731

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 731

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Ser Ala Ile Tyr Ala

1 5 10 15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Tyr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 732

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 732

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Ser Ala Ile Tyr Ala

1 5 10 15
Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Tyr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 733

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 733

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Ser Ala Ile Tyr Phe

1 5 10 15
 Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60

Met Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 734

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 734

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Ser Ala Ile Tyr Phe

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Phe Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Asp Ile Arg

 50 55 60

Met Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 735

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 735

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Gly Ala Ile Phe Ala

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

Met Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 736

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 736

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Asp Arg Leu His Ala Ile Tyr Phe

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Leu Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 737

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 737

Met Gly Ser Trp Lys Glu Phe Asp Asn Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Met Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 738

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 738

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Trp Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg His Tyr Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 739

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 739

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Trp Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 740

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 740

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Glu Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 741

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 741

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Glu Trp Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Asp Glu Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 Gln Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 742

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 742

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu Ser Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Glu Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 743

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 743

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Trp Asp

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

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 744

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 744

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Glu Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Tyr Asp Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Glu Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 745

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 745

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 746

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 746

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Tyr Ser Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Tyr Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 747

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 747

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Ser Arg Leu Ala Ala Ile Glu His

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu Tyr Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Asp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 748

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 748

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu His Arg Leu Phe Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Asp Tyr Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Asp Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 749

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 749

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Ser Arg Leu Met Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Gln Glu Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60

Met Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 750

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 750

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Trp Arg Leu Met Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg His Glu Ala Ala Glu Ile Arg

 50 55 60

Asp Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 751

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 751

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

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

Gly Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 752

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 752

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe His Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Ile Glu Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Arg Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 753

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 753

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Leu Glu Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Arg Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 754

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 754

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Glu Arg Leu Trp Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Tyr Glu Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Asp Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 755

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 755

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asn Arg Leu Glu Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Glu Glu Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Asp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 756

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 756

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45
Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu Glu Ala Ala Trp Ile Arg
50 55 60

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 757

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 757

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Asn Arg Leu Gly Ala Ile Gly Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Asp Glu Ala Ala Tyr Ile Arg
 50 55 60
 Ala Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 758

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 758

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu His Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Leu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 759

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 759

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Trp Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

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

Ala Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 760

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 760

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Asn Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asn

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asp Ala Ala Gln Ile Arg

50 55 60

Met Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 761

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 761

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Glu Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Gln Ala Ala Phe Ile Arg

 50 55 60

Thr Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 762

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 762

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Trp Arg Leu Glu Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Ala Glu Ala Ala Glu Ile Arg

 50 55 60

Leu Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 763

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 763

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Asp Arg Leu Met Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Glu Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 764

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 764

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 765

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 765

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Trp Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Asp Glu Ala Ala Trp Ile Arg
 50 55 60
 Asp Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 766

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 766

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Trp Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Gly Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 767

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 767

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Thr Asp Arg Leu Trp Ala Ile Glu Asp

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

Lys Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 768

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 768

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Val Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Phe Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 769

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 769

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Val Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Met

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Trp Arg Ala Ala Met Ile Arg

50 55 60

Tyr Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 770

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 770

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Met Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Trp Glu Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Asp Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 771

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 771

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Ile Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Asp Glu Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Gln Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 772

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 772

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Gln Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Asp Glu Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Val Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 773

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 773

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu Asp Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

 Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Glu Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Leu Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70
 <210> 774
 <400> 774
 000
 <210> 775
 <400> 775
 000
 <210> 776
 <400> 776
 000
 <210> 777
 <400> 777
 000
 <210> 778
 <400> 778
 000
 <210> 779
 <400> 779
 000
 <210> 780
 <211> 73
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <400> 780

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

Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 781

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 781

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

Gln Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 782

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 782

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Asn Leu Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Glu

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Trp His Ala Ala Gly Ile Arg

50 55 60

Gln Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 783

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 783

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Trp Val

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Phe His Ala Ala Gly Ile Arg

50 55 60

Glu Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 784

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 784

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Asn Gly Arg Leu Trp Ala Ile Tyr Ala

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Arg His Ala Ala Gly Ile Arg
50 55 60

Gly Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 785

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 785

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Gln Arg Leu His Ala Ile Asn Asp

1 5 10 15
Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Arg His Ala Ala Gly Ile Arg
50 55 60

Tyr Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 786

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 786

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Tyr Gln Arg Leu Asn Ala Ile Trp Asn

1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Arg His Ala Ala Gly Ile Arg
 50 55 60
 Gly Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 787

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 787

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Asn Glu Arg Leu His Ala Ile Tyr Leu
 1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Trp Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 788

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 788

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Lys Leu Glu Leu Ala Phe Ile Lys Asp

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 789

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 789

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Glu Ala Arg Leu Glu Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Phe His Ala Ala Gly Ile Arg

50 55 60

Gln His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 790

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 790

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asn Ala Ile Trp Trp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Arg His Ala Ala Gly Ile Arg

50 55 60

Thr Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 791

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 791

Met Gly Ser Trp His His Phe Lys Met His Leu Ala Gly Ile Lys Leu

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Glu Trp Ile Ala Asp Phe Glu Gly Ala Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 792

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 792

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Phe Ala Arg Leu Asp Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Gln Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 793

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 793

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Phe Ala Arg Leu Asp Ala Ile Trp Asp

1 5 10 15
Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Gln Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 794

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 794

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Phe Ala Arg Leu Asp Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Lys Phe His Ala Ala Gly Ile Arg
 50 55 60
 Gln Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 795

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 795

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Phe Ala Arg Leu Asp Ala Ile Trp Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Gln Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 800

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Arg Trp Arg Leu Phe Ala Ile Trp Gln

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Leu Asp Ala Ala Leu Ile Arg

50 55 60

Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 801

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 801

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Arg Leu His Ala Ile Trp Leu

1 5 10 15

Lys Leu Gly Glu Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asp Ala Glu Gln Ile Lys
50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 802

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 802

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Ala Leu His Ala Ile Trp Leu

1 5 10 15

Lys Leu Gly Glu Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Asp Ala Glu Gln Ile Lys

50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 803

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 803

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Arg Leu His Ala Ile Trp Leu

1 5 10 15

Lys Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Lys
50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 804

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 804

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Arg Leu His Ala Ile Trp Leu
1 5 10 15

Gln Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Lys
50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 805

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 805

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Arg Leu His Ala Ile Trp Leu
1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Thr Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Lys

50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 806

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 806

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Arg Leu His Ala Ile Trp Leu

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Lys

50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 807

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 807

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Lys Leu Glu Ala Ile Trp Leu

1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Lys
50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 808

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 808

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Lys
50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 809

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 809

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Arg

50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 810

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 810

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Leu Arg Arg Leu Leu Ala Ile Glu Met

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Val Arg Ala Ala Ser Ile Arg

50 55 60

Gln Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 811

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 811

Met Gly Ser Trp Trp Gly Phe Lys Val Asn Leu Ala Trp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Lys Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

20 25 30

Leu Trp Ile Ala Asn Phe Glu His Ser Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 812

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 812

Met Gly Ser Trp Val Asn Phe Lys Thr His Leu Ala Arg Ile Lys Val

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

20 25 30

His Asp Ile Ala Asn Phe Glu Gln Val Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 813

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 813

Met Gly Ser Trp Leu Val Phe Lys Asp Glu Leu Ala Gly Ile Lys Asn

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Thr Phe Glu

20 25 30

Gln Asp Ile Ala Trp Phe Glu Gln Trp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 814

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 814

Met Gly Ser Trp Lys Thr Phe Lys Ile Glu Leu Ala Gly Ile Lys Leu

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu

20 25 30

Asn Ala Ile Ala Gln Phe Glu Ser Ser Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 815

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 815

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

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Glu Gln Ala Ala Leu Ile Arg
 50 55 60
 Thr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 816

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 816

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe His Ile Arg Leu His Ala Ile Asn Tyr
 1 5 10 15
 Arg Leu Ala Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Glu Leu Ala Ala Lys Ile Arg
 50 55 60
 Gly Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 817

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 817

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

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

50 55 60

Phe Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 818

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 818

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Lys Ile Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 819

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 819

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asn Ile Arg Leu His Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Asn Tyr Ala Ala Ser Ile Arg
50 55 60

Lys Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 820

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 820

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Ile Arg Leu Arg Ala Ile Glu Tyr
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Leu Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Tyr Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 821

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 821

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Lys Ile Arg Leu Tyr Ala Ile Gln Tyr
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Asn Leu Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

His Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 822

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 822

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Lys Val Arg Leu Arg Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Val Leu Ala Ala Ser Ile Arg

50 55 60

Ile His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 823

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 823

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Phe Arg Leu His Ala Ile Leu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Asp Ala Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Val Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 824

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 824

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Asp Ser Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Arg Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 825

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 825

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Gln Asp Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Glu Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 826

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 826

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp Trp Arg Leu Ser Ala Ile Val Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Asp Met Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Ser Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 827

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 827

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Tyr Leu Arg Leu Arg Ala Ile Ser Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Gly Leu Arg Gln Asp Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Lys Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 828

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 828

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe His Val Arg Leu Arg Ala Ile Glu Tyr
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Gln Leu Arg Leu Ile Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60

His Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 829

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 829

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe His Val Arg Leu Lys Ala Ile Glu Tyr
1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Tyr Ile Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Gln Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 830

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 830

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Lys Val Arg Leu Lys Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Tyr Ile Ala Ala Asn Ile Arg

50 55 60

Gln Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 831

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 831

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Gln Val Arg Leu Ala Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Gln Leu Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Ser Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 832

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 832

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Gln Val Arg Leu Ser Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ser Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 833

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 833

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asn Ile Arg Leu His Ala Ile Asp Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ala Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 834

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 834

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Arg Val Arg Leu Glu Ala Ile Asp Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Met Lys Ala Ala Thr Ile Arg

50 55 60

Ala Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 835

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 835

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Ile Arg Leu Glu Ala Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Lys Lys Ala Ala Val Ile Arg
50 55 60

Ser Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 836

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 836

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Arg Ile Arg Leu Glu Ala Ile Trp Tyr
1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Ile Phe Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60

Ser Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 837

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 837

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asn Val Arg Leu Gln Ala Ile Lys Tyr
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Lys Thr Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Trp Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 838

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 838

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asn Val Arg Leu Ser Ala Ile Arg Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Ala Ser Ala Ala Gln Ile Arg

50 55 60

Ala Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 839

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 839

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asn Met Arg Leu Ser Ala Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Arg Leu Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 Glu Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 840

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 840

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Ile Leu Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Ala Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 841

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 841

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Val His Ala Ala Ser Ile Arg

50 55 60

Ala Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 842

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 842

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ala His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 843

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 843

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 844

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 844

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ala His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 845

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 845

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Lys Ala His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 846

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 846

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Gln Ala His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 847

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 847

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ala His Ala Ala Gly Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 848

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 848

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 849

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 849

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 850

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 850

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 851

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 851

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Phe

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Leu Leu Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Lys Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 852

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 852

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Ile Thr Arg Leu Glu Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Trp Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Phe Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 853

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 853

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Phe Asp Arg Leu Val Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Met Trp Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Phe Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 854

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 854

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ser Gly Arg Leu Ile Ala Ile Asp Asn

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Met Trp Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 855

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 855

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His His Arg Leu Phe Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Met Val Ala Ala Glu Ile Arg
 50 55 60
 Tyr Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 856

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 856

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Val Ala Ala Phe Ile Arg
 50 55 60
 Asp Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 857

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 857

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Val Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Phe Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 858

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 858

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Ile Phe Arg Leu Asp Ala Ile His Ser

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 859

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 859

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 860

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 860

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 861

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 861

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr His Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 862

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 862

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 863

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 863

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 864

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 864

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Asp His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 865

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 865

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Glu His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 866

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 866

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Val His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 867

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 867

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Tyr His Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 868

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 868

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Tyr His Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ser
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 869

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 869

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr His Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ser
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 870

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 870

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 871

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 871

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Tyr His Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 872

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 872

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Asp His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 873

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 873

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 874

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 874

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Tyr His Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 875

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 875

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 876

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 876

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Asn Ala Ile Asp Ser
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Ala His Ala Ala Ser Ile Arg
50 55 60

Thr Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 877

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 877

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Tyr Trp Arg Leu Glu Ala Ile Asp Gln
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Trp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 878

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 878

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

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Ala Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 879

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 879

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Asp Ala

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Val His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Asp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 880

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 880

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Val His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Lys Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 881

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 881

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg His His Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Asn Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 882

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 882

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Met Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Asn

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Lys Gln Ala Ala Ser Ile Arg

50 55 60

Leu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 883

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 883

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Phe Gln Arg Leu Asn Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Gln His Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60

Trp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 884

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 884

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Val Arg Leu Phe Ala Ile Asp Glu
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 885

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 885

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Leu Arg Leu Asp Ala Ile Asp His
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Lys Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 886

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 886

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Arg Ala Arg Leu Leu Ala Ile Asp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Asn Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 887

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 887

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Trp His Arg Leu Glu Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60
Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 888

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 888

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala Ala Lys Ile Arg
50 55 60
Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 889

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 889

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 890

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 890

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Gln Arg Leu Glu Ala Ile Asp Thr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 891

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 891

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Glu Lys Arg Leu His Ala Ile Asp Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Glu His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 892

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 892

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe His Gln Arg Leu Asp Ala Ile Asp Glu
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Glu His Ala Ala Lys Ile Arg
50 55 60

Met Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 893

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 893

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Ser Gln Arg Leu Thr Ala Ile Asp Ser
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Glu His Ala Ala Lys Ile Arg

50 55 60

Asn Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 894

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 894

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

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Gly Leu Arg Thr His Ala Ala Lys Ile Arg

50 55 60

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 895

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 895

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Val Asp Arg Leu Ser Ala Ile Asp Arg

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Glu His Ala Ala Asn Ile Arg
 50 55 60
 Gln Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 896

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 896

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Glu His Ala Ala Gln Ile Arg
 50 55 60
 Asp Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 897

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 897

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Arg His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Phe Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 898

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 898

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe His Ser Arg Leu Asp Ala Ile Asp Thr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 899

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 899

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Tyr Gln Arg Leu Asp Ala Ile Asp Thr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Gly Leu Arg Gln Gln Ala Ala Gln Ile Arg
50 55 60

Ala Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 900

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 900

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Ser Asp Arg Leu Asn Ala Ile Asp Gln
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Glu His Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Lys Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 901

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 901

Met Gly Ser Trp Met Glu Phe Asn His Arg Leu Gln Ala Ile Asp Gly
1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Glu His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Ala Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 902

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 902

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Lys Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asn

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 903

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 903

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Tyr Arg Leu Glu Ala Ile Asp Asn

1 5 10 15

Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Glu His Ala Ala Lys Ile Arg
 50 55 60
 Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 904

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 904

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Met Leu Arg Gln His Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 905

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 905

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Pro Leu Arg Glu His Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 906

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 906

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Phe Glu Arg Leu Ala Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val His Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Ala Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 907

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 907

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Lys Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Glu Trp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ile His Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Thr Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 908

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 908

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Met Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Glu Tyr
1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ile His Ala Ala Met Ile Arg
50 55 60

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 909

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 909

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Val Thr Arg Leu Glu Ala Ile Glu Asp
1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Ala His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

His Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 910

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 910

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Ile Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Val His Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 911

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 911

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Val Glu Arg Leu Asp Ala Ile Glu Phe

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Asn His Ala Ala His Ile Arg
 50 55 60
 Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 912

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 912

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Tyr His Ala Ala Lys Ile Arg
 50 55 60
 Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 913

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 913

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Arg Leu Arg Glu His Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Arg Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 914

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 914

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Leu Arg Leu Ser Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val Gln Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Thr Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 915

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 915

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asp Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp Gln Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Thr Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 916

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 916

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

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val Gln Ala Ala His Ile Arg
50 55 60

Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 917

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 917

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

Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu Gln Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 918

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 918

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Asn Ala Ile Glu Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Gln Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 919

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 919

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr His Arg Leu Asp Ala Ile Phe Asp

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Ala Asn Ala Ala Gly Ile Arg
 50 55 60
 Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 920

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 920

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Met His Ala Ala Ser Ile Arg
 50 55 60
 Leu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 921

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 921

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Gly Leu Arg Asn Ala Ala Ala Val Ile Arg
50 55 60

Ile Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 922

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 922

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Ser Asn Arg Leu Tyr Ala Ile Trp His

1 5 10 15

Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Thr Gln Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Ile Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 923

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 923

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Ser Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Trp Glu

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Phe Gln Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Tyr Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 924

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 924

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Asp Arg Leu Phe Ala Ile Trp Thr
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Gln Ser Ala Ala Ser Ile Arg
50 55 60

Trp Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 925

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 925

Met Gly Ser Trp His Glu Phe Ser Glu Arg Leu Phe Ala Ile Trp Thr
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Gln Ser Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Val Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 926

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 926

Met Gly Ser Trp Gly Glu Phe Thr Val Arg Leu Tyr Ala Ile Asp Arg

1 5 10 15

Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Arg Phe Ala Ala Ile Ile Arg

50 55 60

Ala Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 927

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 927

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp His Arg Leu Met Ala Ile Ser Phe

1 5 10 15

Arg Leu Val Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Arg Arg Ala Ala Asn Ile Arg
50 55 60

His Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 928

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 928

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 929

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 929

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 930

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 930

Met Gly Ser Trp Leu Tyr Phe Lys Tyr Asn Leu Ala Val Ile Lys His

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu

20 25 30

Met Ser Ile Ala Asp Phe Glu Tyr Glu Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 931

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 931

Met Gly Ser Trp Phe Tyr Phe Lys Tyr Glu Leu Ala Trp Ile Lys His

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

20 25 30

Thr His Ile Ala Phe Phe Glu His Gln Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 932

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 932

Met Gly Ser Trp Ala Asp Phe Lys Trp Thr Leu Ala Tyr Ile Lys His
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Met Glu Ile Ala Tyr Phe Glu Gln Ser Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 933

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 933

Met Gly Ser Trp Ala Tyr Phe Lys Gly Gln Leu Ala Tyr Ile Lys Ser
1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
20 25 30

Leu Arg Ile Ala Tyr Phe Glu His Trp Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 934

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 934

Met Gly Ser Trp Glu Asn Phe Lys Asp Thr Leu Ala Trp Ile Lys Glu

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu

20 25 30

His Arg Ile Ala Ile Phe Glu His Tyr Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 935

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 935

Met Gly Ser Trp Val Leu Phe Lys Asp Tyr Leu Ala Asp Ile Lys His

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu

20 25 30

His Leu Ile Ala Asn Phe Glu Gly Asp Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 936

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 936

Met Gly Ser Trp Ser Leu Phe Lys His Arg Leu Ala Asn Ile Lys Val

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Thr Phe Ile Ala Tyr Phe Glu Lys Asp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 937

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 937

Met Gly Ser Trp Glu His Phe Lys Val Glu Leu Ala Gly Ile Lys Ala

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

20 25 30

Trp Ala Ile Ala Asp Phe Glu Ser Ile Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 938

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 938

Met Gly Ser Trp Ile Tyr Phe Lys Asp Glu Leu Ala Gly Ile Lys Lys

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Val Ala Ile Ala Asp Phe Glu Ala Ile Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 939

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 939

Met Gly Ser Trp Val Leu Phe Lys Gln Glu Leu Ala Trp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Leu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Glu Gln Ile Ala Arg Phe Glu His Asp Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 940

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 940

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

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 941

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 941

Met Gly Ser Trp Phe Leu Phe Lys Ser Glu Leu Ala Trp Ile Lys Trp
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
20 25 30

Tyr Gln Ile Ala Glu Phe Glu Phe Trp Leu Gln Ser Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 942

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 942

Met Gly Ser Trp Leu Leu Phe Lys Ser Glu Leu Ala Trp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Trp Asn Ile Ala Glu Phe Glu Lys Asn Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 943

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 943

Met Gly Ser Trp Leu Leu Phe Lys Ser Asp Leu Ala Trp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Glu Ser Ile Ala Met Phe Glu His Trp Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 944

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 944

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 945

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 945

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 946

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 946

Met Gly Ser Trp Tyr Leu Phe Lys Asn Glu Leu Ala Trp Ile Lys Trp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Met Val Ile Ala Met Phe Glu Asp His Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 947

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 947

Met Gly Ser Trp Val Tyr Phe Lys Ala His Leu Ala Phe Ile Lys Trp

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu

20 25 30

Ser Thr Ile Ala Glu Phe Glu Lys Tyr Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 948

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 948

Met Gly Ser Trp Met Tyr Phe Lys Ser His Leu Ala Trp Ile Lys Trp
1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu
20 25 30

Asp Asn Ile Ala Gln Phe Glu Tyr Trp Leu Gln Leu Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 949

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 949

Met Gly Ser Trp Thr Leu Phe Lys Trp Asp Leu Ala Phe Ile Lys Trp
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu
20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Ala Phe Glu Asp Ser Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 950

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 950

Met Gly Ser Trp Ile Leu Phe Lys Glu Asp Leu Ala Phe Ile Lys Trp

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Thr Thr Ile Ala Asn Phe Glu Ser Asp Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 951

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 951

Met Gly Ser Trp Tyr Phe Phe Lys Ser Arg Leu Ala Tyr Ile Lys Val

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu

20 25 30

Trp Glu Ile Ala His Phe Glu Glu Trp Leu Gln Arg Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 952

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 952

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 953

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 953

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 954

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 954

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

1 5 10 15

Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Ser Glu Ile Ala Ile Phe Glu His Ser Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 955

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 955

Met Gly Ser Trp Tyr Leu Phe Lys Thr Glu Leu Ala Ala Ile Lys Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ser Phe Glu

20 25 30

Tyr Glu Ile Ala Trp Phe Glu His Ile Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 956

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 956

Met Gly Ser Trp Tyr Trp Phe Lys Tyr Glu Leu Ala Glu Ile Lys Trp
1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
20 25 30

His Ser Ile Ala Val Phe Glu Ser Gln Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 957

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 957

Met Gly Ser Trp Trp Val Phe Lys Lys Thr Leu Ala Glu Ile Lys Trp
1 5 10 15

Thr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu
20 25 30

Ala Glu Ile Ala Phe Phe Glu Phe Ile Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 958

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 958

Met Gly Ser Trp Val Tyr Phe Lys Asp His Leu Ala Glu Ile Lys Ser

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

20 25 30

Tyr Asp Ile Ala Trp Phe Glu Phe Ile Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 959

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 959

Met Gly Ser Trp Val Tyr Phe Lys His Arg Leu Ala Glu Ile Lys Asp

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

Thr Asp Ile Ala Trp Phe Glu Trp Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 960

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 960

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 961

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 961

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 962

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 962

Met Gly Ser Trp Gln Ile Phe Lys Gln Asp Leu Ala Ala Ile Lys Asp

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu

20 25 30

Phe Asp Ile Ala Trp Phe Glu His Met Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 963

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 963

Met Gly Ser Trp Leu Ala Phe Lys Glu Asp Leu Ala His Ile Lys Ser

1 5 10 15

Ile Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu

20 25 30

His Asp Ile Ala Trp Phe Glu Tyr Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 964

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 964

Met Gly Ser Trp Phe Val Phe Lys Glu Asp Leu Ala Gly Ile Lys Phe

1 5 10 15

Ile Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Thr Asp Ile Ala Trp Phe Glu Tyr Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 965

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 965

Met Gly Ser Trp Thr His Phe Lys Glu Asp Leu Ala His Ile Lys Asp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Leu Asp Ile Ala Trp Phe Glu Phe Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 966

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 966

Met Gly Ser Trp Tyr Tyr Phe Lys Glu Arg Leu Ala Ala Ile Lys Asp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu

20 25 30

Ala Asp Ile Ala Trp Phe Glu Phe Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 967

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 967

Met Gly Ser Trp Tyr Thr Phe Lys Gly Ser Leu Ala Glu Ile Lys Asn

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu

20 25 30

Ser Asp Ile Ala Trp Phe Glu Phe Met Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 968

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 968

Met Gly Ser Trp Phe Thr Phe Lys Asp Asp Leu Ala Gln Ile Lys Asn
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu
20 25 30

Met Ser Ile Ala Trp Phe Glu Phe Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 969

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 969

Met Gly Ser Trp Val Leu Phe Lys Gln Asp Leu Ala Met Ile Lys Gln
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
20 25 30

Tyr Asp Ile Ala Trp Phe Glu His Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 970

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 970

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Lys Arg Asp Leu Ala Asn Ile Lys Gln

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

20 25 30

Met Gln Ile Ala Trp Phe Glu His Thr Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 971

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 971

Met Gly Ser Trp Ser Tyr Phe Lys Glu Asp Leu Ala Asn Ile Lys Ser

1 5 10 15

Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Ser Ser Ile Ala Trp Phe Glu His Thr Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 972

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 972

Met Gly Ser Trp Ser Ile Phe Lys Gln Asp Leu Ala Asp Ile Lys Asp
1 5 10 15

Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
20 25 30

Met Asp Ile Ala Trp Phe Glu His Thr Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 973

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 973

Met Gly Ser Trp Glu Ile Phe Lys Asp Asp Leu Ala Ser Ile Lys Lys
1 5 10 15

Val Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu
20 25 30

Ser Asp Ile Ala Trp Phe Glu Leu Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 974

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 974

Met Gly Ser Trp Ser Ile Phe Lys Asp Asp Leu Ala Val Ile Lys Glu

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Gln Asp Ile Ala Trp Phe Glu His Leu Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 975

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 975

Met Gly Ser Trp Ser Val Phe Lys Asp Asp Leu Ala Gln Ile Lys Asp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu

20 25 30

Leu Asp Ile Ala Trp Phe Glu Tyr Val Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 976

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 976

Met Gly Ser Trp Ala Val Phe Lys Asp Ser Leu Ala His Ile Lys Asp
1 5 10 15

Val Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu
20 25 30

Met Asp Ile Ala Trp Phe Glu Tyr Val Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 977

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 977

Met Gly Ser Trp Ile Ala Phe Lys Asp His Leu Ala Ile Ile Lys Gln
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Arg Phe Glu
20 25 30

Phe Glu Ile Ala Trp Phe Glu Trp Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 978

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 978

Met Gly Ser Trp Ile His Phe Lys Asn Asp Leu Ala Val Ile Lys Asp

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Arg Phe Glu

20 25 30

Ile Met Ile Ala Trp Phe Glu Asp Ala Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 979

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 979

Met Gly Ser Trp Met Val Phe Lys Gln Asp Leu Ala Glu Ile Lys Ala

1 5 10 15

Asn Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asp Phe Glu

20 25 30

Phe Ala Ile Ala Trp Phe Glu Tyr Glu Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 980

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 980

Met Gly Ser Trp Lys Asn Phe Lys Leu Glu Leu Ala Leu Ile Lys Ser
1 5 10 15

Lys Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu
20 25 30

Ala Asp Ile Ala Phe Phe Glu Trp Ser Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 981

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 981

Met Gly Ser Trp His Ser Phe Lys Gln Asp Leu Ala Tyr Ile Lys Tyr
1 5 10 15

Leu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gln Phe Glu
20 25 30

Glu Leu Ile Ala Phe Phe Glu Tyr Tyr Leu Gln Thr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 982

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 982

Met Gly Ser Trp Val Val Phe Lys Ser Ser Leu Ala Gln Ile Lys Ile

1 5 10 15

Leu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu

20 25 30

Val Lys Ile Ala His Phe Glu Gln Glu Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 983

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 983

Met Gly Ser Trp Asp Gln Phe Lys Asn Ser Leu Ala Ser Ile Lys Arg

1 5 10 15

Val Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ile Phe Glu

20 25 30

Val Lys Ile Ala His Phe Glu His Phe Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 984

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 984

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 985

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 985

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Gln Arg Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Phe Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 986

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 986

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ala Asn Arg Leu Trp Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15

Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Asp Gln Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

His Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 987

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 987

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Arg His Arg Leu Trp Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Gly Leu Arg Glu Ala Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Ala Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 988

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 988

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ser Met Arg Leu Trp Ala Ile Asp Gln
1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Ala Lys Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Trp Lys Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 989

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 989

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gly His Arg Leu Trp Ala Ile Asp Gln
1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu Thr Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Thr Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 990

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 990

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe His Tyr Arg Leu His Ala Ile Asp Gln

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 991

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 991

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Leu

20 25 30

Gly Glu Ile Trp Ala Phe Glu Met Glu Leu Ala Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Gly Arg Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Met Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 992

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 992

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Asp Asn Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Gln Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 993

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 993

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Lys His Glu Ala Gly Ala Ile Leu

50 55 60

Asn Glu Leu Met Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 994

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<

400> 994

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Asp His Arg Leu His Ala Ile Arg Glu

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Gly Asn Ala Ala Tyr Ile Arg

50 55 60

Ala Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 995

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 995

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Val Gly Arg Leu Ala Ala Ile Glu Phe

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Trp Phe Glu

20 25 30

Ala His Ile Ala Phe Phe Glu Asp Tyr Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Glu Glu Ala Gly Ala Ile Met
50 55 60

Glu Glu Leu Lys Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 996

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 996

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Tyr Ser Arg Leu Glu Ala Ile Trp Val
1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Met Phe Glu
20 25 30

Asp Arg Ile Ala His Phe Glu Trp Phe Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu His Glu Glu Ala Ile Ala Ile Arg
50 55 60

Lys Glu Leu Ala Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 997

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 997

Met Gly Ser Trp His Glu Phe His Asp Arg Leu Gln Ala Ile His Glu
1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ala His Ile Arg

50 55 60

Gln Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 998

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 998

Met Gly Ser Trp Asn Tyr Phe Lys Asp His Leu Ala Trp Ile Lys Asn

1 5 10 15

Ser Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Thr Ala Ile Ala Ser Phe Glu Arg Gln Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 999

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 999

Met Gly Ser Trp Leu Tyr Phe Lys Glu His Leu Ala His Ile Lys Ala

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Leu Ala Ile Ala Asp Phe Glu Tyr His Leu Gln Glu Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1000

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1000

Met Gly Ser Trp Val Tyr Phe Lys Glu His Leu Ala Trp Ile Lys Thr

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

His Ser Ile Ala Asp Phe Glu Met Ser Leu Gln Phe Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1001

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1001

Met Gly Ser Trp Phe Tyr Phe Lys Gln His Leu Ala Trp Ile Lys Ser

1 5 10 15

Tyr Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Arg Ala Ile Ala Ala Phe Glu Gln His Leu Gln Met Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1002

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1002

Met Gly Ser Trp His Tyr Phe Lys Asp His Leu Ala Glu Ile Lys Gly
1 5 10 15

Leu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
20 25 30

Met Ala Ile Ala Asp Phe Glu His Asn Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1003

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1003

Met Gly Ser Trp His Tyr Phe Lys Gly His Leu Ala Glu Ile Lys Asn
1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
20 25 30

Arg Ala Ile Ala Ala Phe Glu Arg Ser Leu Gln Trp Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1004

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1004

Met Gly Ser Trp Ile Tyr Phe Lys Glu His Leu Ala Tyr Ile Lys Lys
1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
20 25 30

Ser Ala Ile Ala Val Phe Glu Ser Thr Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1005

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1005

Met Gly Ser Trp Thr Tyr Phe Lys Glu His Leu Ala Glu Ile Lys Tyr
1 5 10 15

Met Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu
20 25 30

Val Ala Ile Ala Asp Phe Glu Lys Met Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1006

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1006

Met Gly Ser Trp Trp Leu Phe Lys Asp His Leu Ala Glu Ile Lys Thr

1 5 10 15

Ala Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Met Ala Ile Ala Ala Phe Glu Lys Gln Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1007

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1007

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Asp Ala Ile Glu Ser

1 5 10 15

Arg Leu Leu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Leu Phe Glu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Gly Glu Ala Arg Ala Ile Phe
50 55 60

Ala Glu Leu Tyr Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1008

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1008

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Ile
1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30
Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Arg Leu Arg Val Arg Ala Ala Lys Ile Arg
50 55 60

Val Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1009

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1009

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Glu Val Ala Ala Glu Ile Arg
50 55 60

Trp Asp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1010

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1010

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Gln Ser Arg Leu Asp Ala Ile His Ser

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Asp Asp Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1011

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1011

Met Gly Ser Trp Gln Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asn Ala Ile Lys Ala

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Asp Asp Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1012

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1012

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Gln Asn Arg Leu His Ala Ile His Glu
1 5 10 15

Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Asp Asp Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1013

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1013

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Gln Asp Arg Leu Thr Ala Ile Asn Glu
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Ser Asp Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1014

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1014

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Glu Ser Arg Leu Asp Ala Ile His Glu

1 5 10 15

Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Gly Asp Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1015

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1015

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asn His Arg Leu Asp Ala Ile Ser Lys

1 5 10 15

Arg Leu Asn Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Gly Asp Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1016

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1016

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Ala Asp Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1017

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1017

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1018

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1018

Met Gly Ser Trp Thr Ile Phe Lys Glu Trp Leu Ala Phe Ile Lys Thr

1 5 10 15

Asp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Gly Trp Ile Ala Ser Phe Glu Met Glu Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1019

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1019

Met Gly Ser Trp Val Met Phe Lys Trp Leu Leu Ala Asp Ile Lys Ser

1 5 10 15

His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Gly Phe Ile Ala Ala Phe Glu Thr His Leu Gln Val Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1020

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1020

Met Gly Ser Trp Tyr Ala Phe Lys Asp Tyr Leu Ala Asp Ile Lys Gly

1 5 10 15

Trp Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Phe Phe Glu

20 25 30

Ile Phe Ile Ala Arg Phe Glu Leu Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1021

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1021

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50

55

60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65

70

<210> 1022

<400> 1022

000

<210> 1023

<400> 1023

000

<210> 1024

<400> 1024

000

<210> 1025

<400> 1025

000

<210> 1026

<400> 1026

000

<210> 1027

<400> 1027

000

<210> 1028

<400> 1028

000

<210> 1029

<400> 1029

000

<210> 1030

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1030

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

Glu Glu Leu Val Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1031

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1031

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Asn His Arg Leu Trp Ala Ile Phe Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Met Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Ala Met Ala Ala Val Ile Arg
 50 55 60
 Tyr His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1032

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1032

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

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Trp Phe Ala Ala Gly Ile Arg
50 55 60

Asp Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1033

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1033

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Tyr His Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Thr
1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg His Trp Ala Ala Trp Ile Arg

50 55 60

Thr Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70

<210> 1034

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1034

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Ser Asp Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30

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

His Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1035

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1035

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Glu Gly Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
 Arg Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Glu Trp Ala Ala Trp Ile Arg
 50 55 60
 Gln Met Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1036

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1036

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Asn Trp Ala Ala Tyr Ile Arg
 50 55 60
 Met Ala Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1037

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1037

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Ser Trp Ala Ala Tyr Ile Arg
 50 55 60
 Thr Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1038

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1038

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

Val Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1039

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1039

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

Thr Ser Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1040

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1040

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr His Arg Leu Asp Ala Ile Glu Leu

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Trp Tyr Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Glu Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1041

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1041

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Glu Arg Leu Asp Ala Ile Asp Thr

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1042

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1042

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Phe Asp Arg Leu Asp Ala Ile Leu Tyr

1 5 10 15
Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Phe Val Ala Ala Asp Ile Arg
50 55 60

Ser Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1043

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1043

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Asp Asp Arg Leu Leu Ala Ile Met Asp

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Asp Val Ala Ala Asp Ile Arg
50 55 60

His Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1044

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1044

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Trp Glu Arg Leu Asp Ala Ile Thr Phe

1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Thr Trp Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 Ala Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1045

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1045

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Tyr Ile Arg Leu Asp Ala Ile Met Glu
 1 5 10 15
 Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Tyr Ala Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1046

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1046

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu Glu Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Thr

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

Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1047

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1047

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Glu His Arg Leu Ser Ala Ile Asn Asp

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Glu Trp Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Ser Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1048

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1048

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Met Arg Leu Asp Ala Ile Met Ala

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Tyr Ala Ala Ala Asp Ile Arg

 50 55 60

Asp Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1049

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1049

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Val Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Tyr Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Tyr Ala Ala Ala Asp Ile Arg

 50 55 60

Asp Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1050

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1050

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Glu Asp Arg Leu Asp Ala Ile Leu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Glu Leu Ala Ala Asp Ile Arg
50 55 60

Asp Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1051

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1051

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Glu Glu Arg Leu Ile Ala Ile Glu Glu

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Trp Ile Ala Ala Asp Ile Arg
50 55 60

Asp Val Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1052

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1052

Met Gly Ser Trp Ile Glu Phe Ala Asp Arg Leu Asp Ala Ile Leu Asp

1 5 10 15
 Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Glu Ile Ala Ala Asp Ile Arg
 50 55 60
 Ala Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1053

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1053

Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Asp Ala Ile Leu Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

Met Leu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1054

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1054

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe His Asp Arg Leu Asp Ala Ile Thr Asn

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

Val Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1055

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1055

Met Gly Ser Trp Gln Glu Phe Glu Gln Arg Leu Asp Ala Ile Asn Trp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Glu Trp Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Ile Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1056

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1056

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Tyr Ser Arg Leu Asp Ala Ile Asp Ser

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Phe Leu Arg Asp Tyr Ala Ala Glu Ile Arg

50 55 60

Arg Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1057

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1057

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe His Asp Arg Leu Glu Ala Ile Ser Asp

1 5 10 15

Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Asp Trp Ala Ala Asp Ile Arg

50 55 60

Phe Tyr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1058

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1058

Met Gly Ser Trp Trp Glu Phe Asp Glu Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Asp

1 5 10 15
Arg Leu Phe Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Ile Val Ala Ala Asp Ile Arg
50 55 60

Glu Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1059

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1059

Met Gly Ser Trp Glu Glu Phe Glu Tyr Arg Leu Met Ala Ile Glu Val

1 5 10 15
Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Val Leu Arg Glu Ile Ala Ala Asp Ile Arg
50 55 60

Gln Ile Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1060

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1060

Met Gly Ser Trp Val Val Phe Lys Gln Arg Leu Ala Tyr Ile Lys Asp

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1061

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1061

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Lys Asn Asp Leu Ala Trp Ile Lys Val
 1 5 10 15
 His Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Tyr Phe Glu

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

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1062

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1062

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Tyr Asn Arg Leu Trp Ala Ile Asp His

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

Val Thr Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1063

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1063

Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu His Ala Ile His His

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Asp Thr Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

Thr Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1064

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1064

Met Gly Ser Trp Lys Glu Phe His Phe Arg Leu His Ala Ile Glu His

1 5 10 15

Arg Leu Ile Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

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

 50 55 60

Thr His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1065

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1065

Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe His Gly Arg Leu His Ala Ile Tyr Gly

1 5 10 15

Arg Leu Ser Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu His Leu Arg Ala His Ala Ala His Ile Arg

 50 55 60

Asp His Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1066

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1066

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Leu His Ala Ile His Gln

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Met Thr Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Ser Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1067

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1067

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Tyr Asn Arg Leu His Ala Ile His Gln

1 5 10 15
Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Gln Thr Ala Ala Tyr Ile Arg
50 55 60

Asp Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1068

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1068

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Ala Asp Arg Leu His Ala Ile His Gln

1 5 10 15
 Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Met Thr Ala Ala Phe Ile Arg
 50 55 60
 Ser Arg Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1069

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1069

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Ser Tyr Arg Leu Gly Ala Ile Gln Ser
 1 5 10 15
 Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

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

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1070

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1070

Met Gly Ser Trp Gln Glu Phe Thr Thr Arg Leu Glu Ala Ile Tyr His

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

Glu Glu Leu His Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1071

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1071

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe Phe Asp Arg Leu Lys Ala Ile His Asp

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

20 25 30

Lys Leu Ile Ala His Phe Glu His Arg Leu Gln Asn Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Glu Lys Glu Ala Asp Ala Ile Leu

50 55 60

Tyr Glu Leu Ala Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1072

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1072

Met Gly Ser Trp Tyr Tyr Phe Lys His His Leu Ala Trp Ile Lys Met

1 5 10 15

Glu Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala His Phe Glu

 20 25 30

Ser Ser Ile Ala Ser Phe Glu Arg Asp Leu Gln Gln Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

 50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1073

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1073

Met Gly Ser Trp Val Glu Phe His Ile Arg Leu His Ala Ile Gln Tyr

1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg His Trp Ala Ala Phe Ile Arg

 50 55 60

Leu Gln Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1074

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1074

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe His Asp Arg Leu Asn Ala Ile His Ala

1 5 10 15
Arg Leu His Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Asp Asp Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1075

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1075

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Thr Val Arg Leu Glu Ala Ile His Glu

1 5 10 15
Arg Leu Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Asp Asp Ala Ala Phe Ile Arg
50 55 60

Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1076

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1076

Met Gly Ser Trp Lys Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asn Ala Ile Lys Ala

1 5 10 15
 Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Asp Asp Ala Ala Phe Ile Arg
 50 55 60
 Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1077

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1077

Met Gly Ser Trp Tyr Glu Phe Asp Asp Arg Leu Asn Ala Ile His Asp
 1 5 10 15
 Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Asp Leu Arg Asp Asp Ala Ala Phe Ile Arg
 50 55 60
 Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
 65 70

<210> 1078

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1078

Met Gly Ser Trp Asn Glu Phe Lys Asn Arg Leu Asp Ala Ile His Lys

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

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1079

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1079

Met Gly Ser Trp Thr Glu Phe Glu Gln Arg Leu Glu Ala Ile His Asn

1 5 10 15

Arg Leu Gln Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Glu Leu Arg Asn Asp Ala Ala Phe Ile Arg

50 55 60

His Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn

65 70

<210> 1080

<400> 1080

000

<210> 1081

<211> 163

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1081

Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
1 5 10 15

Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
20 25 30

Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
35 40 45

Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
50 55 60

Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu
65 70 75 80

Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
85 90 95

Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
100 105 110

Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
115 120 125

Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
145 150 155 160

Ser Pro Gln

<210> 1082

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1082

Asp Glu Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr Ala Ile
1 5 10 15

Glu Trp Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala

[illegible]

Gly	Gln	Cys	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Phe	Asp	Ser	Leu	Leu	His	Ala	Cys	
			100						105						110	
Ile	Pro	Cys	Gln	Leu	Arg	Cys	Ser	Ser	Asn	Thr	Pro	Pro	Leu	Thr	Cys	
			115						120						125	
Gln	Arg	Tyr	Cys	Asn	Ala	Ser	Val	Thr	Asn	Ser	Val	Lys	Gly	Thr	Asn	
			130						135						140	
Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
			145						150						155	
															160	

His His His His His His His His His His

165 170

<210> 1083

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1083

Asp Glu Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu

35

40

45

Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg
50 55 60
Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70 75 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95
Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
100 105 110
Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
115 120 125
Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
130 135 140
Val Lys Gly Thr Asn Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His

165 170 175

<210> 1084

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1084

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

Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe
50 55 60
Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu
65 70 75 80

Lys Leu Arg Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg Ser Asn Leu Gln Ala Tyr
 85 90 95
 Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 100 105 110

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

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

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

 Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln
 305 310 315 320
 Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys

325 330 335
 Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
 340
 <210> 1085
 <211> 343
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <400> 1085
 Asp Glu His His His His His His His His His His Lys Leu Glu Asn
 1 5 10 15

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

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

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

180 185 190
Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu
195 200 205

Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met
210 215 220
Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala
225 230 235 240
Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val
245 250 255
Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys
260 265 270

Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile
275 280 285
Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala
290 295 300
Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln
305 310 315 320
Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
340

<210> 1086

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1086

Asp Glu His His His His His His His His His Lys Leu Glu Asn
1 5 10 15
Leu Tyr Phe Gln Gly Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ala Glu
20 25 30
Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr Arg Leu Glu Ala Leu Gly

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

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

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

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

Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala
290 295 300

Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln
305 310 315 320
Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys
325 330 335
Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
340

<210> 1087

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1087

Asp Glu Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg
1 5 10 15

Arg Leu Tyr Ala Ile Glu Trp Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Thr Glu
20 25 30

Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu
35 40 45

Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg
50 55 60

Glu Ile Ala Ala Val Ile Arg Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys
100 105 110

Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala
115 120 125

Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln

130 135 140
 Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr
 165 170 175
 Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala
 180 185 190
 Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro
 195 200 205

 Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg
 210 215 220
 Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro
 225 230 235 240
 Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala
 245 250 255
 Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu
 260 265 270

 Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile
 275 280 285
 Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln
 290 295 300
 Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg
 305 310 315 320
 Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 325 330 335

 Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr
 340 345 350
 Ala Ile Glu Trp Gln Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Thr Glu Ala Glu Leu
 355 360 365
 Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala
 370 375 380

Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Glu Ile Ala
385 390 395 400

Ala Val Ile Arg Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly
405 410 415

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His
420 425 430

His His His His His His
435

<210> 1088

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1088

Asp Glu Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Val
1 5 10 15

Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu
20 25 30

Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu
35 40 45

Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg
50 55 60

Tyr Thr Ala Ala Thr Ile Arg Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys
100 105 110

Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala
115 120 125

Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln

130 135 140
 Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr
 165 170 175
 Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala
 180 185 190
 Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro
 195 200 205

 Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg
 210 215 220
 Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro
 225 230 235 240
 Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala
 245 250 255
 Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu
 260 265 270

 Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile
 275 280 285
 Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln
 290 295 300
 Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg
 305 310 315 320
 Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 325 330 335

 Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Val Arg Leu Gly
 340 345 350
 Ala Ile Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu
 355 360 365
 Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala
 370 375 380

Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala
385 390 395 400

Ala Thr Ile Arg Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly
405 410 415

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His
420 425 430

His His His His His His
435

<210> 1089

<211> 338

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1089

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
1 5 10 15

Phe Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala
35 40 45

Ala Ile Lys Thr Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu
50 55 60

Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala
65 70 75 80

Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala
85 90 95

Ala Ala Ile Arg Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gln Ala
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
115 120 125

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

130 135 140

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

145 150 155 160

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

 165 170 175

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

 180 185 190

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

 195 200 205

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

 210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

 245 250 255

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

 260 265 270

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu

 275 280 285

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

 290 295 300

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

305 310 315 320

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro

 325 330 335

Pro Arg

<210> 1090

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1090

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

1 5 10 15

Phe Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Asp Glu Phe Gly Arg Arg Leu Tyr

35 40 45

Ala Ile Glu Trp Arg Leu Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu

50 55 60

Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Val Ile Arg Ser Asn Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

115 120 125

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

165 170 175

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

180 185 190

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

195 200 205

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

210 215 220

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

225	230										235										240										
Ala	Pro	Ala	Tyr	Lys	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn																
				245					250					255																	
Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg																
				260					265					270																	
Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly																
				275					280					285																	
Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu																
290									295					300																	
Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu																
305				310					315					320																	
Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His																
				325					330					335																	
Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg																									
				340																											
<210> 1091																															
<211> 343																															
<212> PRT																															
<213> Artificial sequence																															
<220><223> artificial construct																															
<400> 1091																															
Met	Ala	Phe	Leu	Trp	Leu	Leu	Ser	Cys	Trp	Ala	Leu	Leu	Gly	Thr	Thr																
1				5				10						15																	
Phe	Gly	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly																
				20					25					30																	
Gly	Gly	Gly	Ser	Met	Gly	Ser	Trp	Ser	Glu	Phe	Trp	Val	Arg	Leu	Gly																
				35					40					45																	
Ala	Ile	Arg	Glu	Arg	Leu	Asp	Ala	Leu	Gly	Gly	Ser	Glu	Ala	Glu	Leu																
50									55					60																	
Ala	Ala	Phe	Glu	Lys	Glu	Ile	Ala	Ala	Phe	Glu	Ser	Glu	Leu	Gln	Ala																
65				70					75					80																	

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

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

 Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
 210 215 220
 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
 225 230 235 240
 Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
 245 250 255
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
 260 265 270

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

325

330

335

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

340

<210> 1092

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1092

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

1 5 10 15

Phe Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn

35 40 45

Ala Ile Asp Ala Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu

50 55 60

Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala

65 70 75 80

Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Asn Leu Arg Val His Ala

85 90 95

Ala Ala Ile Arg Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

115 120 125

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

165 170 175

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

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
245 250 255
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
260 265 270
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
275 280 285
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
290 295 300

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
305 310 315 320
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
325 330 335
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
340

<210> 1093

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1093

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
1 5 10 15

Phe Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Leu Glu Phe Tyr His Arg Leu Asn
35 40 45

Ala Ile Asp Ser Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu
50 55 60

Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala
65 70 75 80

Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Asp His Ala
85 90 95

Ala His Ile Arg Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
115 120 125

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
130 135 140

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
145 150 155 160

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
165 170 175

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
180 185 190

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
195 200 205

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
210 215 220

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
225 230 235 240

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
245 250 255

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
260 265 270

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

275 280 285
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
 290 295 300
 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 305 310 315 320
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 325 330 335

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

340

<210> 1094

<400> 1094

000

<210> 1095

<400> 1095

000

<210> 1096

<400> 1096

000

<210> 1097

<400> 1097

000

<210> 1098

<400> 1098

000

<210> 1099

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1099

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 1100

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1100

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 1101

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1101

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

Leu Asp Thr Glu Val Phe Val Thr Gly

20 25

<210> 1102

<211> 1306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1102

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp

35 40 45

Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu

50 55 60

Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn

65 70 75 80

Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe

85 90 95

Asn Thr Thr Gly Val Ser Ser Val Gln Thr Pro His Leu Pro Thr His
 100 105 110
 Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser
 115 120 125
 Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala
 130 135 140

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

 Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser
 210 215 220
 Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu
 225 230 235 240
 Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu
 245 250 255
 Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn
 260 265 270

 Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys
 275 280 285
 Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu
 290 295 300
 Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr
 305 310 315 320
 Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln
 325 330 335

 Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys

340 345 350
 Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp
 355 360 365
 Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile
 370 375 380
 Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys
 385 390 395 400

 Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln
 405 410 415
 Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys
 420 425 430
 Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn
 435 440 445
 Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile
 450 455 460

 Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr
 465 470 475 480
 Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr
 485 490 495
 Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn
 500 505 510
 Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu
 515 520 525

 Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu
 530 535 540
 Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp
 545 550 555 560
 Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser
 565 570 575
 Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile
 580 585 590

Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg
595 600 605

Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu
610 615 620

Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu
625 630 635 640

Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu
645 650 655

Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala
660 665 670

Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro
675 680 685

Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly
690 695 700

Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg
705 710 715 720

Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe
725 730 735

Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr
740 745 750

Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser
755 760 765

Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn
770 775 780

Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val
785 790 795 800

Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe
805 810 815

Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu
820 825 830

Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro

835 840 845
 Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile
 850 855 860
 Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp
 865 870 875 880
 Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val
 885 890 895
 Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr
 900 905 910

 Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr
 915 920 925
 Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu
 930 935 940
 Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln
 945 950 955 960
 His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn
 965 970 975

 Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu
 980 985 990
 Met Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp
 995 1000 1005
 Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile
 1010 1015 1020
 Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro
 1025 1030 1035

 Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg
 1040 1045 1050
 Lys Val Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp
 1055 1060 1065
 Gln Glu Ile Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr
 1070 1075 1080

Gly Asp Ile Glu Val Asp Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr
1085 1090 1095

Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp
1100 1105 1110

Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu
1115 1120 1125

Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu Ile Ser Met Ile Gln Val
1130 1135 1140

Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser Ser Glu Gly Asn Lys
1145 1150 1155

His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys Arg Asp Gly Ser
1160 1165 1170

Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn Leu Leu Glu Ser
1175 1180 1185

Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln Val Val Lys Ala
1190 1195 1200

Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr Phe Glu Gln Tyr
1205 1210 1215

Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr Pro Ala Gln Asn
1220 1225 1230

Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp Lys Ile Glu Phe
1235 1240 1245

Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala Asn Cys Val Asn
1250 1255 1260

Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala Lys Glu Gln Ala
1265 1270 1275

Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly Pro Glu His Ser
1280 1285 1290

Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln Gly Ser
1295 1300 1305

<210> 1103

<211> 1145

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1103

Met Thr Met Tyr Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Gly Phe Ala Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser

35 40 45

Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys

50 55 60

Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr

65 70 75 80

Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn

85 90 95

Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu

100 105 110

Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr

115 120 125

Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys

130 135 140

Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile

145 150 155 160

Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn

165 170 175

Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu

180 185 190

Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser

195 200 205

Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile

210 215 220
 Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg
 225 230 235 240
 Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg
 245 250 255
 Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp
 260 265 270
 Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu

 275 280 285
 Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala
 290 295 300
 Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys
 305 310 315 320
 Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser
 325 330 335
 Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly

 340 345 350
 Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val
 355 360 365
 Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln
 370 375 380
 Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr
 385 390 395 400
 Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

 405 410 415
 Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile Val Thr Ser Ile Ala
 420 425 430
 Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu His Lys Lys Arg Ser
 435 440 445
 Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu Arg Asp Asp Glu Lys
 450 455 460

Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp Ile Leu Leu Glu Thr

465 470 475 480

Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu Phe Leu Ala Glu Phe

485 490 495

Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro Ile Lys Glu Ala Arg

500 505 510

Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val Asp Ile Leu Pro Tyr

515 520 525

Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn Gly Asp Ala Gly Ser

530 535 540

Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe Lys Glu Pro Arg Lys

545 550 555 560

Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr Val Asp Asp Phe Trp

565 570 575

Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile Val Met Val Thr Arg

580 585 590

Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu Tyr Trp Pro Ser Met

595 600 605

Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Val Val Val Lys Ile Asn Gln

610 615 620

His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys Leu Asn Ile Val Asn

625 630 635 640

Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr His Ile Gln Phe Thr

645 650 655

Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro His Leu Leu Leu Lys

660 665 670

Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe Phe Ser Gly Pro Ile

675 680 685

Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr Gly Thr Tyr Ile Gly

690 695 700

Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu Asn Lys Val Asp Val

705 710 715 720
 Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg Cys Leu Met Val Gln

 725 730 735
 Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala Leu Val Glu Tyr Asn
 740 745 750
 Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu Leu His Pro Tyr Leu
 755 760 765
 His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu Pro Ser Pro Leu Glu
 770 775 780
 Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser Trp Arg Thr Gln His

 785 790 795 800
 Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Ser Lys Asn Arg Asn Ser Asn Val
 805 810 815
 Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys His Glu Leu Glu Met
 820 825 830
 Ser Lys Glu Ser Glu His Asp Ser Asp Glu Ser Ser Asp Asp Asp Ser
 835 840 845
 Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser

 850 855 860
 Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu
 865 870 875 880
 Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val
 885 890 895
 Ile Val Met Leu Thr Glu Leu Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala
 900 905 910
 Gln Tyr Trp Gly Glu Gly Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp

 915 920 925
 Leu Lys Asp Thr Asp Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu
 930 935 940
 Leu Arg His Ser Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr Val Tyr Gln Tyr Gln
 945 950 955 960

Tyr Thr Asn Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro Ala Glu Pro Lys Glu Leu
 965 970 975
 Ile Ser Met Ile Gln Val Val Lys Gln Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser
 980 985 990
 Ser Glu Gly Asn Lys His His Lys Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys
 995 1000 1005
 Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn
 1010 1015 1020
 Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln
 1025 1030 1035
 Val Val Lys Ala Leu Arg Lys Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr
 1040 1045 1050
 Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Tyr
 1055 1060 1065
 Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp
 1070 1075 1080
 Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala
 1085 1090 1095
 Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Pro Glu Lys Leu Pro Glu Ala
 1100 1105 1110
 Lys Glu Gln Ala Glu Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly
 1115 1120 1125
 Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln
 1130 1135 1140
 Gly Ser
 1145
 <210> 1104
 <211> 1310
 <212> PRT
 <213> Macaca mulatta
 <400> 1104
 Met Thr Met Cys Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Val Phe Ala Phe

1 5 10 15

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

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

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

 Ser Gly Ser Thr Val Ile Ser Thr Pro Thr Ile Ala Thr Thr Thr Ser
 210 215 220
 Lys Pro Thr Cys Ala Glu Lys Tyr Ala Thr Ile Pro Val Asp Tyr Leu
 225 230 235 240
 Tyr Asn Asn Lys Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu
 245 250 255

Asn Val Glu Cys Thr Asn Asn Asn His Thr His Asn Ile Cys Thr Asn
260 265 270

Asn Glu Val Leu Asn Leu Pro Glu Cys Lys Glu Met Asn Val Phe Val
275 280 285

Ser His Asn Ser Cys Thr Asp Arg His Lys Glu Leu Lys Leu Asp Val
290 295 300

Pro Pro Glu Val Glu Lys Phe Gln Leu Asp Asp Cys Thr Pro Asp Val
305 310 315 320

Glu Ala Asn Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Ile Ile Glu Thr Phe
325 330 335

Ala Cys Asp Lys Ser Lys Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Lys
340 345 350

Thr Tyr Asn Lys Glu Gly Ile Tyr Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu Tyr
355 360 365

Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Tyr Ile
370 375 380

Asn Ile Thr Lys Leu Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ile Pro Gly Gln Pro
385 390 395 400

Gln Asn Val Val Cys Arg His Glu Asp Ala His Gln Gly Val Ile Thr
405 410 415

Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Val
420 425 430

Ser Lys Thr Ala Lys Lys Cys Leu Ser Leu Asp Lys His Leu Thr Thr
435 440 445

Tyr His Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Asn Tyr Ser Leu Ser Leu
450 455 460

His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Thr Ala Ala Thr
465 470 475 480

Cys Asn Phe Thr Thr Glu Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Gln Asn Met
485 490 495

Ile Val Ser Thr Ser Asp Asn Ser Met Arg Val Lys Cys Glu Gly Pro

500 505 510
 Arg Asp Val Asn Gly Pro Thr Gly Leu Tyr His Leu Glu Val Glu Ala
 515 520 525

 Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Leu Ser Gln Ser Lys Cys Asp Phe Ser
 530 535 540
 Val Asn Asn Leu Gln Tyr Ser Thr Tyr Tyr Asn Leu Lys Ala Tyr Tyr
 545 550 555 560
 His Asn Gly Lys Tyr Ser Gly Glu Pro Val Ile Leu Arg Glu Ser Thr
 565 570 575
 Ser Tyr Asn Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile
 580 585 590

 Val Thr Ser Ile Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu
 595 600 605
 His Lys Lys Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu
 610 615 620
 Arg Asp Asp Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp
 625 630 635 640
 Ile Leu Leu Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu
 645 650 655

 Phe Leu Ala Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro
 660 665 670
 Ile Lys Glu Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val
 675 680 685
 Asp Ile Leu Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn
 690 695 700
 Gly Asp Ala Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe
 705 710 715 720

 Lys Glu Pro Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr
 725 730 735
 Val Asp Asp Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile
 740 745 750

Val Met Val Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu

755 760 765

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

770 775 780

Val Lys Ile Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys

785 790 795 800

Leu Asn Ile Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr

805 810 815

His Ile Gln Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro

820 825 830

His Leu Leu Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe

835 840 845

Phe Ser Gly Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr

850 855 860

Gly Thr Tyr Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu

865 870 875 880

Asn Lys Val Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg

885 890 895

Cys Leu Met Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala

900 905 910

Leu Val Glu Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu

915 920 925

Leu His Pro Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu

930 935 940

Pro Ser Pro Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser

945 950 955 960

Trp Arg Thr Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Asn Lys Asn

965 970 975

Arg Asn Ser Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys

980 985 990

His Glu Leu Glu Met Ser Lys Glu Ser Asp His Asp Ser Asp Glu Ser

995	1000	1005
Ser Asp Asp Asp Ser Asp Ser	Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn	
1010	1015	1020
Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr	Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala	
1025	1030	1035
Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu	Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met	
1040	1045	1050
Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys	Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu	
1055	1060	1065
Lys His Gly Asp Gln Glu Ile	Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly	
1070	1075	1080
Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile	Glu Val Asp Met Lys Asp Thr Asn	
1085	1090	1095
Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu	Arg Val Phe Glu Leu Arg His Ser	
1100	1105	1110
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr	Val Tyr Gln Tyr Gln Tyr Thr Asn	
1115	1120	1125
Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro	Ala Glu Pro Lys Glu Leu Val Ser	
1130	1135	1140
Leu Ile Gln Val Leu Lys Glu	Lys Leu Pro Gln Lys Asn Ser Ser	
1145	1150	1155
Glu Gly Asn Lys His His Lys	Ser Thr Pro Leu Leu Ile His Cys	
1160	1165	1170
Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr	Gly Ile Phe Cys Ala Leu Leu Asn	
1175	1180	1185
Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr	Glu Glu Val Val Asp Ile Phe Gln	
1190	1195	1200
Val Val Lys Ala Leu Arg Lys	Ala Arg Pro Gly Met Val Ser Thr	
1205	1210	1215
Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu	Tyr Asp Ile Ile Ala Ser Thr Tyr	
1220	1225	1230

Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val Lys Lys Asn Asn His Gln Glu Asp
1235 1240 1245

Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu Val Asp Lys Val Lys Gln Asp Ala
1250 1255 1260

Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly Ala Thr Glu Lys Leu Pro Glu Ala
1265 1270 1275

Lys Glu Gln Ala Thr Gly Ser Glu Pro Thr Ser Gly Thr Glu Gly
1280 1285 1290

Pro Glu His Ser Val Asn Gly Pro Ala Ser Pro Ala Leu Asn Gln
1295 1300 1305

Gly Ser
1310

<210> 1105

<211> 1310

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 1105

Met Thr Met Cys Leu Trp Leu Lys Leu Leu Ala Phe Val Phe Ala Phe
1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Gly Arg Arg Thr Thr Lys Met Pro Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp
35 40 45

Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe Ser Pro Ala Ser Ile Ser Glu
50 55 60

Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr Pro Ser Leu Ser Ser Asp Asn
65 70 75 80

Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe

85 90 95

Asn Thr Thr Gly Val Ser Ser Ala Leu Thr Pro His Leu Pro Thr His
100 105 110

Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Thr Gly Thr Asp Thr Gln Thr Pro Ser

115 120 125
 Gly Ser Ala Ala Asn Thr Thr Leu Ser Pro Thr Pro Arg Ser Asn Asp
 130 135 140
 Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala Ser Thr Phe Pro Thr

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

 210 215 220
 Lys Pro Thr Cys Ala Glu Lys Tyr Ala Thr Ile Pro Val Asp Tyr Leu
 225 230 235 240
 Tyr Asn Asn Lys Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu
 245 250 255
 Asn Val Glu Cys Thr Asn Asn Asn His Thr His Asn Ile Cys Thr Asn
 260 265 270
 Asn Glu Val Leu Asn Leu Pro Glu Cys Lys Glu Met Asn Val Phe Val

 275 280 285
 Ser His Asn Ser Cys Thr Asp Arg His Lys Glu Leu Lys Leu Asp Val
 290 295 300
 Pro Pro Glu Val Glu Lys Phe Gln Leu Asp Asp Cys Thr Pro Asp Val
 305 310 315 320
 Glu Ala Asn Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Ile Ile Glu Thr Phe
 325 330 335
 Ala Cys Asp Lys Ser Lys Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Lys

 340 345 350
 Thr Tyr Asn Lys Glu Gly Ile Tyr Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu Tyr
 355 360 365

Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Tyr Ile
 370 375 380
 Asn Ile Thr Lys Leu Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ile Pro Gly Gln Pro
 385 390 395 400
 Gln Asn Val Val Cys Arg His Glu Asp Ala His Gln Gly Val Ile Thr
 405 410 415
 Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Val
 420 425 430
 Asn Lys Pro Ala Lys Lys Cys Leu Ile Leu Asp Lys His Leu Thr Thr
 435 440 445
 Tyr His Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Asn Tyr Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Thr Ala Ala Thr
 465 470 475 480
 Cys Asn Phe Thr Thr Glu Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Gln Asn Met
 485 490 495
 Ile Val Ser Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Glu Val Pro
 500 505 510
 Arg Asp Val Asn Gly Pro Thr Gly Leu Tyr His Leu Glu Val Glu Ala
 515 520 525
 Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Leu Ser Gln Ser Lys Cys Asp Phe Ser
 530 535 540
 Val Asn Asn Leu Gln Tyr Ser Thr Tyr Tyr Asn Leu Lys Ala Tyr Tyr
 545 550 555 560
 His Asn Gly Lys Tyr Ser Gly Glu Pro Val Ile Leu Arg Glu Ser Thr
 565 570 575
 Ser Tyr Asn Ser Lys Ala Leu Ile Ala Phe Leu Ala Phe Leu Ile Ile
 580 585 590
 Val Thr Ser Ile Ala Leu Leu Val Val Leu Tyr Lys Ile Tyr Asp Leu
 595 600 605
 His Lys Lys Arg Ser Cys Asn Leu Asp Glu Gln Gln Glu Leu Val Glu

610 615 620
 Arg Asp Asp Glu Lys Gln Leu Met Asn Val Glu Pro Ile His Ala Asp
 625 630 635 640
 Ile Leu Leu Glu Thr Tyr Lys Arg Lys Ile Ala Asp Glu Gly Arg Leu
 645 650 655
 Phe Leu Ala Glu Phe Gln Ser Ile Pro Arg Val Phe Ser Lys Phe Pro

 660 665 670
 Ile Lys Glu Ala Arg Lys Pro Phe Asn Gln Asn Lys Asn Arg Tyr Val
 675 680 685
 Asp Ile Leu Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Glu Leu Ser Glu Ile Asn
 690 695 700
 Gly Asp Ala Gly Ser Asn Tyr Ile Asn Ala Ser Tyr Ile Asp Gly Phe
 705 710 715 720
 Lys Glu Pro Arg Lys Tyr Ile Ala Ala Gln Gly Pro Arg Asp Glu Thr

 725 730 735
 Val Asp Asp Phe Trp Arg Met Ile Trp Glu Gln Lys Ala Thr Val Ile
 740 745 750
 Val Met Val Thr Arg Cys Glu Glu Gly Asn Arg Asn Lys Cys Ala Glu
 755 760 765
 Tyr Trp Pro Ser Met Glu Glu Gly Thr Arg Ala Phe Gly Asp Ile Val
 770 775 780
 Val Lys Ile Asn Gln His Lys Arg Cys Pro Asp Tyr Ile Ile Gln Lys

 785 790 795 800
 Leu Asn Ile Val Asn Lys Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Glu Val Thr
 805 810 815
 His Ile Gln Phe Thr Ser Trp Pro Asp His Gly Val Pro Glu Asp Pro
 820 825 830
 His Leu Leu Leu Lys Leu Arg Arg Arg Val Asn Ala Phe Ser Asn Phe
 835 840 845
 Phe Ser Gly Pro Ile Val Val His Cys Ser Ala Gly Val Gly Arg Thr

 850 855 860

Gly Thr Tyr Ile Gly Ile Asp Ala Met Leu Glu Gly Leu Glu Ala Glu
 865 870 875 880
 Asn Lys Val Asp Val Tyr Gly Tyr Val Val Lys Leu Arg Arg Gln Arg
 885 890 895
 Cys Leu Met Val Gln Val Glu Ala Gln Tyr Ile Leu Ile His Gln Ala
 900 905 910
 Leu Val Glu Tyr Asn Gln Phe Gly Glu Thr Glu Val Asn Leu Ser Glu
 915 920 925
 Leu His Pro Tyr Leu His Asn Met Lys Lys Arg Asp Pro Pro Ser Glu
 930 935 940
 Pro Ser Pro Leu Glu Ala Glu Phe Gln Arg Leu Pro Ser Tyr Arg Ser
 945 950 955 960
 Trp Arg Thr Gln His Ile Gly Asn Gln Glu Glu Asn Lys Asn Lys Asn
 965 970 975
 Arg Asn Ser Asn Val Ile Pro Tyr Asp Tyr Asn Arg Val Pro Leu Lys
 980 985 990
 His Glu Leu Glu Met Ser Lys Glu Ser Asp His Asp Ser Asp Glu Ser
 995 1000 1005
 Ser Asp Asp Asp Ser Asp Ser Glu Glu Pro Ser Lys Tyr Ile Asn
 1010 1015 1020
 Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr Trp Lys Pro Glu Val Met Ile Ala
 1025 1030 1035
 Ala Gln Gly Pro Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met
 1040 1045 1050
 Ile Phe Gln Arg Lys Val Lys Val Ile Val Met Leu Thr Glu Leu
 1055 1060 1065
 Lys His Gly Asp Gln Glu Ile Cys Ala Gln Tyr Trp Gly Glu Gly
 1070 1075 1080
 Lys Gln Thr Tyr Gly Asp Ile Glu Val Asp Met Lys Asp Thr Asn
 1085 1090 1095
 Lys Ser Ser Thr Tyr Thr Leu Arg Val Phe Glu Leu Arg His Ser

1100	1105	1110
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Thr	Val Tyr Gln Tyr Gln	Tyr Thr Asn
1115	1120	1125
Trp Ser Val Glu Gln Leu Pro	Ala Glu Pro Lys Glu	Leu Val Ser
1130	1135	1140
Leu Ile Gln Val Leu Lys Glu	Lys Leu Pro Gln Lys	Asn Phe Ser
1145	1150	1155
Glu Gly Asn Lys His His Lys	Ser Thr Pro Leu Leu	Ile His Cys

1160	1165	1170
Arg Asp Gly Ser Gln Gln Thr	Gly Ile Phe Cys Ala	Leu Leu Asn
1175	1180	1185
Leu Leu Glu Ser Ala Glu Thr	Glu Glu Val Val Asp	Ile Phe Gln
1190	1195	1200
Val Val Lys Ala Leu Arg Lys	Ala Arg Pro Gly Met	Val Ser Thr
1205	1210	1215
Phe Glu Gln Tyr Gln Phe Leu	Tyr Asp Ile Ile Ala	Ser Thr Tyr

1220	1225	1230
Pro Ala Gln Asn Gly Gln Val	Lys Lys Asn Asn His	Gln Glu Asp
1235	1240	1245
Lys Ile Glu Phe Asp Asn Glu	Val Asp Lys Val Lys	Gln Asp Ala
1250	1255	1260
Asn Cys Val Asn Pro Leu Gly	Ala Thr Glu Lys Leu	Pro Glu Ala
1265	1270	1275
Lys Glu Gln Ala Thr Gly Ser	Glu Pro Thr Ser Gly	Thr Glu Gly

1280	1285	1290
Pro Glu His Ser Val Asn Gly	Pro Ala Ser Pro Ala	Leu Asn Gln
1295	1300	1305
Gly Ser		

1310

<210> 1106

<211> 552

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1106

Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro

1 5 10 15

Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe

20 25 30

Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr

35 40 45

Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser

50 55 60

Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe Asn Thr Thr Gly Val Ser Ser Val Gln

65 70 75 80

Thr Pro His Leu Pro Thr His Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly

85 90 95

Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn

100 105 110

Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser

115 120 125

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

130 135 140

Leu Ser Leu Ala His His Ser Ser Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser

145 150 155 160

Asn Thr Thr Ile Thr Ala Asn Thr Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys

225 230 235 240
 Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val
 245 250 255
 Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu
 260 265 270
 Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln
 275 280 285

 Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu
 290 295 300
 Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly
 305 310 315 320
 Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro
 325 330 335
 Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys
 340 345 350

 Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly
 355 360 365
 Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val
 370 375 380
 Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu
 405 410 415

 Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu
 420 425 430
 Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala
 435 440 445
 Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp
 450 455 460
 Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys
 465 470 475 480

Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu
485 490 495
Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys
500 505 510
Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys
515 520 525
Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His
530 535 540

His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

545 550

<210> 1107

<211> 391

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1107

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

Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala
50 55 60

Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr
65 70 75 80

Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser
85 90 95

Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp
100 105 110

Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val
115 120 125

Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr

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

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

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

 Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val
 325 330 335
 Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp
 340 345 350
 Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala
 355 360 365

 Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His
 370 375 380

Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

385 390

<210> 1108

<211> 457

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1108

Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro

1 5 10 15

Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe

20 25 30

Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr

35 40 45

Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser

50 55 60

Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe Asn Thr Thr Asp Ala Tyr Leu Asn Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr

130 135 140

Cys Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser

145 150 155 160

Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile

165 170 175

Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr

180 185 190

Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile

195 200 205
 Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys
 210 215 220

 Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu
 225 230 235 240
 Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro
 260 265 270
 Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly
 275 280 285

 Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu
 290 295 300
 Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn
 305 310 315 320
 Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val
 325 330 335
 Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser
 340 345 350

 Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val
 355 360 365
 Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys
 370 375 380
 Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu
 385 390 395 400
 Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn
 405 410 415

 Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe
 420 425 430
 Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu
 435 440 445

His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys

450

455

<210> 1109

<211> 438

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1109

Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Gly Val Ser Ser Val Gln Thr Pro

1

5

10

15

His Leu Pro Thr His Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp

20

25

30

Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr

35

40

45

Pro Gly Ser Asn Ala Ile Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr

50

55

60

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

65

70

75

80

Ala Thr Thr Pro Ser Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile

85

90

95

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

100

105

110

Leu Asn Val Asn Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn

115

120

125

Asn Glu Val His Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile

130

135

140

Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val

145

150

155

160

Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu

165

170

175

Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe

180

185

190

Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met

195 200 205
 Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His
 210 215 220
 Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr
 225 230 235 240
 Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro
 245 250 255
 Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr
 260 265 270

 Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile
 275 280 285
 Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys
 290 295 300
 Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu
 305 310 315 320
 His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met
 325 330 335

 Cys His Phe Thr Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met
 340 345 350
 Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro
 355 360 365
 Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu
 370 375 380
 Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe
 385 390 395 400

 Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr
 405 410 415
 Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser
 420 425 430
 Thr Ser Tyr Asn Ser Lys
 435

<210> 1110

<211> 504

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1110

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

Ser Val Pro Leu Ser Ser Asp Pro Leu Pro Thr His Thr Thr Ala Phe
20 25 30

Ser Pro Ala Ser Thr Phe Glu Arg Glu Asn Asp Phe Ser Glu Thr Thr
35 40 45

Thr Ser Leu Ser Pro Asp Asn Thr Ser Thr Gln Val Ser Pro Asp Ser
50 55 60

Leu Asp Asn Ala Ser Ala Phe Asn Thr Thr Gly Val Ser Ser Val Gln
65 70 75 80

Thr Pro His Leu Pro Thr His Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly
85 90 95

Thr Asp Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn
100 105 110

Pro Thr Pro Gly Ser Asn Ala Ile Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser
115 120 125

Glu Thr Thr Thr Leu Ser Pro Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr
130 135 140

Thr Ile Ala Thr Thr Pro Ser Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala
145 150 155 160

Asn Ile Thr Val Asp Tyr Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr
165 170 175

Ala Lys Leu Asn Val Asn Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys
180 185 190

Thr Asn Asn Glu Val His Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val
195 200 205

Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu
210 215 220

Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln
225 230 235 240

Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu
245 250 255

Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly
260 265 270

Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro
275 280 285

Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys
290 295 300

Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly
305 310 315 320

Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val
325 330 335

Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys
340 345 350

Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu
355 360 365

Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu
370 375 380

Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala
385 390 395 400

Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp
405 410 415

Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys
420 425 430

Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu
435 440 445

Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys

450 455 460
 Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys
 465 470 475 480
 Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His
 485 490 495
 His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys
 500
 <210> 1111
 <211> 505
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1111
 Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Gly Leu Thr Thr Ala Lys Met Pro
 1 5 10 15

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

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

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

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

 Val Ser Ile Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile
 210 215 220
 Leu Asp Val Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr
 225 230 235 240
 Gln Val Glu Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile
 245 250 255
 Glu Thr Phe Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys
 260 265 270

 Gly Asn Met Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu
 275 280 285
 Pro Glu His Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His
 290 295 300
 Lys Phe Thr Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro
 305 310 315 320
 Gly Glu Pro Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly
 325 330 335

 Val Ile Thr Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu
 340 345 350
 Cys Tyr Ile Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn
 355 360 365
 Leu Ile Lys Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val
 370 375 380
 Leu Ser Leu His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser
 385 390 395 400

Ala Ala Met Cys His Phe Thr Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val
405 410 415

Trp Asn Met Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys
420 425 430

Cys Arg Pro Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu
435 440 445

Glu Val Glu Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn
450 455 460

Cys Asp Phe Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe
465 470 475 480

Lys Ala Tyr Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu
485 490 495

His His Ser Thr Ser Tyr Asn Ser Lys
500 505

<210> 1112

<211> 486

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1112

Gln Ser Pro Thr Pro Ser Pro Thr Gly Val Ser Ser Val Gln Thr Pro
1 5 10 15

His Leu Pro Thr His Ala Asp Ser Gln Thr Pro Ser Ala Gly Thr Asp
20 25 30

Thr Gln Thr Phe Ser Gly Ser Ala Ala Asn Ala Lys Leu Asn Pro Thr
35 40 45

Pro Gly Ser Asn Ala Ile Ser Asp Val Pro Gly Glu Arg Ser Thr Ala
50 55 60

Ser Thr Phe Pro Thr Asp Pro Val Ser Pro Leu Thr Thr Thr Leu Ser
65 70 75 80

Leu Ala His His Ser Ser Ala Ala Leu Pro Ala Arg Thr Ser Asn Thr
85 90 95

Thr Ile Thr Ala Asn Thr Ser Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Ser Glu Thr

100	105	110
Thr Thr Leu Ser Pro Ser Gly Ser Ala Val Ile Ser Thr Thr Thr Ile		
115	120	125
Ala Thr Thr Pro Ser Lys Pro Thr Cys Asp Glu Lys Tyr Ala Asn Ile		
130	135	140
Thr Val Asp Tyr Leu Tyr Asn Lys Glu Thr Lys Leu Phe Thr Ala Lys		
145	150	155
160		
Leu Asn Val Asn Glu Asn Val Glu Cys Gly Asn Asn Thr Cys Thr Asn		
165	170	175
Asn Glu Val His Asn Leu Thr Glu Cys Lys Asn Ala Ser Val Ser Ile		
180	185	190
Ser His Asn Ser Cys Thr Ala Pro Asp Lys Thr Leu Ile Leu Asp Val		
195	200	205
Pro Pro Gly Val Glu Lys Phe Gln Leu His Asp Cys Thr Gln Val Glu		
210	215	220
Lys Ala Asp Thr Thr Ile Cys Leu Lys Trp Lys Asn Ile Glu Thr Phe		
225	230	235
240		
Thr Cys Asp Thr Gln Asn Ile Thr Tyr Arg Phe Gln Cys Gly Asn Met		
245	250	255
Ile Phe Asp Asn Lys Glu Ile Lys Leu Glu Asn Leu Glu Pro Glu His		
260	265	270
Glu Tyr Lys Cys Asp Ser Glu Ile Leu Tyr Asn Asn His Lys Phe Thr		
275	280	285
Asn Ala Ser Lys Ile Ile Lys Thr Asp Phe Gly Ser Pro Gly Glu Pro		
290	295	300
Gln Ile Ile Phe Cys Arg Ser Glu Ala Ala His Gln Gly Val Ile Thr		
305	310	315
320		
Trp Asn Pro Pro Gln Arg Ser Phe His Asn Phe Thr Leu Cys Tyr Ile		
325	330	335
Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Leu Asn Leu Asp Lys Asn Leu Ile Lys		
340	345	350

Tyr Asp Leu Gln Asn Leu Lys Pro Tyr Thr Lys Tyr Val Leu Ser Leu
 355 360 365
 His Ala Tyr Ile Ile Ala Lys Val Gln Arg Asn Gly Ser Ala Ala Met
 370 375 380
 Cys His Phe Thr Thr Lys Ser Ala Pro Pro Ser Gln Val Trp Asn Met
 385 390 395 400

 Thr Val Ser Met Thr Ser Asp Asn Ser Met His Val Lys Cys Arg Pro
 405 410 415
 Pro Arg Asp Arg Asn Gly Pro His Glu Arg Tyr His Leu Glu Val Glu
 420 425 430
 Ala Gly Asn Thr Leu Val Arg Asn Glu Ser His Lys Asn Cys Asp Phe
 435 440 445
 Arg Val Lys Asp Leu Gln Tyr Ser Thr Asp Tyr Thr Phe Lys Ala Tyr
 450 455 460

 Phe His Asn Gly Asp Tyr Pro Gly Glu Pro Phe Ile Leu His His Ser
 465 470 475 480
 Thr Ser Tyr Asn Ser Lys
 485
 <210> 1113
 <211> 766
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1113
 Met Lys Thr Pro Trp Lys Val Leu Leu Gly Leu Leu Gly Ala Ala Ala
 1 5 10 15
 Leu Val Thr Ile Ile Thr Val Pro Val Val Leu Leu Asn Lys Gly Thr
 20 25 30

 Asp Asp Ala Thr Ala Asp Ser Arg Lys Thr Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
 35 40 45
 Leu Lys Asn Thr Tyr Arg Leu Lys Leu Tyr Ser Leu Arg Trp Ile Ser
 50 55 60
 Asp His Glu Tyr Leu Tyr Lys Gln Glu Asn Asn Ile Leu Val Phe Asn

65				70				75				80			
Ala	Glu	Tyr	Gly	Asn	Ser	Ser	Val	Phe	Leu	Glu	Asn	Ser	Thr	Phe	Asp
				85				90				95			
Glu	Phe	Gly	His	Ser	Ile	Asn	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ser	Pro	Asp	Gly	Gln
				100				105				110			
Phe	Ile	Leu	Leu	Glu	Tyr	Asn	Tyr	Val	Lys	Gln	Trp	Arg	His	Ser	Tyr
				115				120				125			
Thr	Ala	Ser	Tyr	Asp	Ile	Tyr	Asp	Leu	Asn	Lys	Arg	Gln	Leu	Ile	Thr
				130				135				140			
Glu	Glu	Arg	Ile	Pro	Asn	Asn	Thr	Gln	Trp	Val	Thr	Trp	Ser	Pro	Val
145				150				155				160			
Gly	His	Lys	Leu	Ala	Tyr	Val	Trp	Asn	Asn	Asp	Ile	Tyr	Val	Lys	Ile
				165				170				175			
Glu	Pro	Asn	Leu	Pro	Ser	Tyr	Arg	Ile	Thr	Trp	Thr	Gly	Lys	Glu	Asp
				180				185				190			
Ile	Ile	Tyr	Asn	Gly	Ile	Thr	Asp	Trp	Val	Tyr	Glu	Glu	Glu	Val	Phe
				195				200				205			
Ser	Ala	Tyr	Ser	Ala	Leu	Trp	Trp	Ser	Pro	Asn	Gly	Thr	Phe	Leu	Ala
210				215				220							
Tyr	Ala	Gln	Phe	Asn	Asp	Thr	Glu	Val	Pro	Leu	Ile	Glu	Tyr	Ser	Phe
225				230				235				240			
Tyr	Ser	Asp	Glu	Ser	Leu	Gln	Tyr	Pro	Lys	Thr	Val	Arg	Val	Pro	Tyr
				245				250				255			
Pro	Lys	Ala	Gly	Ala	Val	Asn	Pro	Thr	Val	Lys	Phe	Phe	Val	Val	Asn
				260				265				270			
Thr	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Asn	Ala	Thr	Ser	Ile	Gln	Ile	Thr
				275				280				285			
Ala	Pro	Ala	Ser	Met	Leu	Ile	Gly	Asp	His	Tyr	Leu	Cys	Asp	Val	Thr
290				295				300							
Trp	Ala	Thr	Gln	Glu	Arg	Ile	Ser	Leu	Gln	Trp	Leu	Arg	Arg	Ile	Gln
305				310				315				320			

Asn Tyr Ser Val Met Asp Ile Cys Asp Tyr Asp Glu Ser Ser Gly Arg
 325 330 335
 Trp Asn Cys Leu Val Ala Arg Gln His Ile Glu Met Ser Thr Thr Gly
 340 345 350

 Trp Val Gly Arg Phe Arg Pro Ser Glu Pro His Phe Thr Leu Asp Gly
 355 360 365
 Asn Ser Phe Tyr Lys Ile Ile Ser Asn Glu Glu Gly Tyr Arg His Ile
 370 375 380
 Cys Tyr Phe Gln Ile Asp Lys Lys Asp Cys Thr Phe Ile Thr Lys Gly
 385 390 395 400
 Thr Trp Glu Val Ile Gly Ile Glu Ala Leu Thr Ser Asp Tyr Leu Tyr
 405 410 415

 Tyr Ile Ser Asn Glu Tyr Lys Gly Met Pro Gly Gly Arg Asn Leu Tyr
 420 425 430
 Lys Ile Gln Leu Ser Asp Tyr Thr Lys Val Thr Cys Leu Ser Cys Glu
 435 440 445
 Leu Asn Pro Glu Arg Cys Gln Tyr Tyr Ser Val Ser Phe Ser Lys Glu
 450 455 460
 Ala Lys Tyr Tyr Gln Leu Arg Cys Ser Gly Pro Gly Leu Pro Leu Tyr
 465 470 475 480

 Thr Leu His Ser Ser Val Asn Asp Lys Gly Leu Arg Val Leu Glu Asp
 485 490 495
 Asn Ser Ala Leu Asp Lys Met Leu Gln Asn Val Gln Met Pro Ser Lys
 500 505 510
 Lys Leu Asp Phe Ile Ile Leu Asn Glu Thr Lys Phe Trp Tyr Gln Met
 515 520 525
 Ile Leu Pro Pro His Phe Asp Lys Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Leu
 530 535 540

 Asp Val Tyr Ala Gly Pro Cys Ser Gln Lys Ala Asp Thr Val Phe Arg
 545 550 555 560
 Leu Asn Trp Ala Thr Tyr Leu Ala Ser Thr Glu Asn Ile Ile Val Ala

565 570 575
 Ser Phe Asp Gly Arg Gly Ser Gly Tyr Gln Gly Asp Lys Ile Met His
 580 585 590
 Ala Ile Asn Arg Arg Leu Gly Thr Phe Glu Val Glu Asp Gln Ile Glu
 595 600 605

 Ala Ala Arg Gln Phe Ser Lys Met Gly Phe Val Asp Asn Lys Arg Ile
 610 615 620
 Ala Ile Trp Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Val Thr Ser Met Val Leu
 625 630 635 640
 Gly Ser Gly Ser Gly Val Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val
 645 650 655
 Ser Arg Trp Glu Tyr Tyr Asp Ser Val Tyr Thr Glu Arg Tyr Met Gly
 660 665 670

 Leu Pro Thr Pro Glu Asp Asn Leu Asp His Tyr Arg Asn Ser Thr Val
 675 680 685
 Met Ser Arg Ala Glu Asn Phe Lys Gln Val Glu Tyr Leu Leu Ile His
 690 695 700
 Gly Thr Ala Asp Asp Asn Val His Phe Gln Gln Ser Ala Gln Ile Ser
 705 710 715 720
 Lys Ala Leu Val Asp Val Gly Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Thr
 725 730 735

 Asp Glu Asp His Gly Ile Ala Ser Ser Thr Ala His Gln His Ile Tyr
 740 745 750
 Thr His Met Ser His Phe Ile Lys Gln Cys Phe Ser Leu Pro
 755 760 765
 <210> 1114
 <211> 595
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1114
 Met Arg Val Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu
 1 5 10 15

Arg Ala Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn

20 25 30

Pro Ser His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys

35 40 45

Pro Met Gly Leu Phe Pro Thr Gln Gln Cys Pro Gln Arg Pro Thr Asp

50 55 60

Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg

65 70 75 80

Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr

85 90 95

Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met

100 105 110

Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His

115 120 125

Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln

165 170 175

Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met

180 185 190

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

195 200 205

Thr Arg Ala Pro Asp Ser Pro Ser Ser Val Gly Arg Pro Ser Ser Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys

245 250 255

Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro

260 265 270
Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile

275 280 285
Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro

290 295 300
Ile Cys Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Pro Gln Asp Met Ala Glu Lys

305 310 315 320
Asp Thr Thr Phe Glu Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn

325 330 335
Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln

340 345 350
Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr

355 360 365
Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala

370 375 380
Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly

385 390 395 400
Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile

405 410 415
Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys

420 425 430
Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg

435 440 445
Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met

450 455 460
Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu

465 470 475 480
Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser

485 490 495
Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn

500 505 510

Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
 515 520 525
 Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 530 535 540
 Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr
 545 550 555 560
 Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met
 565 570 575
 Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala
 580 585 590
 Ser Gly Lys
 595
 <210> 1115
 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1115
 Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15
 Met Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr Val Gln
 20 25 30
 Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro Ile Pro
 35 40 45
 Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg Glu Gly
 50 55 60
 Ala Ile Ile Ser Arg Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu Asp Gln
 65 70 75 80
 Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asp Pro
 85 90 95
 Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg Arg Asp
 100 105 110

Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ser

115 120 125

Tyr Lys Ser Pro Gln Leu Ser Val His Val Thr Asp Leu Thr His Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His Gly Thr

195 200 205

Asn Leu Thr Cys Gln Val Lys Phe Ala Gly Ala Gly Val Thr Thr Glu

210 215 220

Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro Thr Thr

225 230 235 240

Gly Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Gly Lys Gln Glu Thr Arg Ala Gly

245 250 255

Val Val His Gly Ala Ile Gly Gly Ala Gly Val Thr Ala Leu Leu Ala

260 265 270

Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg Arg Lys

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ala Ser Pro Lys His Gln Lys Lys Ser Lys Leu His Gly Pro Thr

305 310 315 320

Glu Thr Ser Ser Cys Ser Gly Ala Ala Pro Thr Val Glu Met Asp Glu

325 330 335

Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro Ser Lys

340 345 350

Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln

355 360

<210> 1116

<211> 300

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln

35 40 45

Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu

50 55 60

Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val

65 70 75 80

Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys

85 90 95

His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu

100 105 110

Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile

115 120 125

Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr

130 135 140

Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys

145 150 155 160

Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp

165 170 175

Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val

180 185 190

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu

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

260 265 270
 Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
 275 280 285
 Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
 290 295 300

<210> 1117

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1117

Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys
 1 5 10 15

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

Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala
 85 90 95
 Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro

100 105 110
Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg
115 120 125
Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro
130 135 140

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

Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg
210 215 220
Ala Ala Leu Gly Val
225
<210> 1118
<211> 204
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial construct
<400> 1118

Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys
1 5 10 15
Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys
20 25 30

Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys
35 40 45
Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu
50 55 60
Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys

65 70 75 80
Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys
85 90 95

Thr	Ser	Ser	Tyr	Ala	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ser	Leu	Val	Val
100				105				110							
Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Pro	Ala	Phe	Ser	Asp	Asp	Lys	Phe	Ile	Phe
115				120				125							
His	Lys	Asp	Leu	Cys	Gln	Ala	Gln	Gly	Val	Ala	Leu	Gln	Thr	Met	Lys
130				135				140							
Gln	Glu	Phe	Leu	Ile	Asn	Leu	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Gln	Ile	Thr	Glu
145				150				155				160			

Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys
165 170 175

Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln
180 185 190

Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
195 200

<210> 1119

<211> 204

<212> PRT

<213> Artificial sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ artificial construct

<400> 1119

Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys

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

Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys

65 70 75 80

Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys

85 90 95

Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val

100 105 110

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe

115 120 125

His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys

165 170 175

Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro

180 185 190

Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val

195 200

<210> 1120

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1120

Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu

1 5 10 15

Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala

20 25 30

Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile

35 40 45

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

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

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

 Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu
 180 185 190
 Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
 195 200 205

 <210> 1121
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <400> 1121
 Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu
 1 5 10 15
 Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala

 20 25 30
 Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile
 35 40 45
 Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu

50 55 60
 Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly
 65 70 75 80
 His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly

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

 145 150 155 160
 Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu
 165 170 175
 Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu
 180 185 190
 Glu Gly Pro Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
 195 200 205
 <210> 1122
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> artificial construct
 <400> 1122
 Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala
 1 5 10 15
 Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln
 20 25 30
 Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser
 35 40 45

Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr

50 55 60

Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala

65 70 75 80

Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro

85 90 95

Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg

100 105 110

Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro

115 120 125

Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala

130 135 140

Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu

145 150 155 160

Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile

165 170 175

Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln

180 185 190

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

195 200 205

Ala Ala Leu Gly Val

210

<210> 1123

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1123

Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala

1 5 10 15

Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln

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

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

 145 150 155 160
 Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile
 165 170 175
 Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln
 180 185 190
 Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg
 195 200 205
 Ala Ala Leu Gly Val
 210
 <210
 > 1124
 <211> 350
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <400> 1124
 Asp Glu Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala

1 5 10 15
 Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu
 20 25 30
 Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu
 35 40 45

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

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

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

 Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala
 245 250 255

Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu
260 265 270
Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile
275 280 285
Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln
290 295 300

Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg
305 310 315 320
Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
325 330 335
Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His His
340 345 350

<210> 1125

<211> 345

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1125

Asp Glu Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile

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

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

Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly
115 120 125
Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val
130 135 140
Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala
145 150 155 160
Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser
165 170 175
Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile
180 185 190
Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val
195 200 205
Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
210 215 220
Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp
225 230 235 240
Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu
245 250 255
Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro
260 265 270
Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly
275 280 285
Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala
290 295 300
Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
305 310 315 320
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His
325 330 335
His His His His His His His His His
340 345
<210> 1126

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1126

Asp Glu Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile

1 5 10 15

Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala

20 25 30

Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys

35 40 45

Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Gly Thr

50 55 60

Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Asp

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Glu Ser Gln Ala

85 90 95

Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr

100 105 110

Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu

115 120 125

Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala

130 135 140

Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu

145 150 155 160

Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met

165 170 175

Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala

180 185 190

Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val

195 200 205

Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys

210 215 220

Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile
 225 230 235 240

Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala
 245 250 255

Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln
 260 265 270

Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys
 275 280 285

Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His His
 305 310 315 320

<210> 1127
 <211> 323
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <400> 1127

Asp Glu Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile
 1 5 10 15

Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala
 20 25 30

Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys
 35 40 45

Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Gly Thr
 50 55 60

Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Asp
 65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Lys Tyr Ile Gln Glu
 85 90 95

Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly
100 105 110

Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala
115 120 125

Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala
130 135 140

Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala
145 150 155 160

Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg
165 170 175

His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser
180 185 190

Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu
195 200 205

Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys
210 215 220

Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu
225 230 235 240

Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln
245 250 255

Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys
260 265 270

Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu
275 280 285

Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His
305 310 315 320

His His His

<210> 1128

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1128

Asp Glu Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile

1 5 10 15

Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala

20 25 30

Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys

35 40 45

Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Gly Thr

50 55 60

Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Asp

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Glu Glu Glu Leu

85 90 95

Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly

100 105 110

Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser

145 150 155 160

Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile

165 170 175

Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val

180 185 190

Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser

195 200 205

Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp

210 215 220
 Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu
 225 230 235 240
 Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro
 245 250 255

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

His His His His His His His His His

325

<210> 1129

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1129

Asp Glu Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala
 1 5 10 15
 Arg Leu Gly Ala Ile Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu
 20 25 30
 Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu

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

85 90 95
 Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys
 100 105 110
 Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala
 115 120 125
 Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln
 130 135 140
 Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr
 165 170 175
 Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala
 180 185 190
 Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro
 195 200 205
 Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg
 210 215 220
 Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro
 225 230 235 240
 Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala
 245 250 255
 Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu
 260 265 270
 Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile
 275 280 285
 Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln
 290 295 300
 Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg
 305 310 315 320
 Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 325 330 335

Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly
340 345 350
Ala Ile Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu
355 360 365
Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala
370 375 380
Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala
385 390 395 400
Gly Thr Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly
405 410 415
Gly Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His
420 425 430
His His His His His His
435
<210> 1130
<211> 408
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial construct
<400> 1130
Asp Glu Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile
1 5 10 15
Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala
20 25 30
Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys
35 40 45
Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Gly Thr
50 55 60
Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Asp
65 70 75 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Glu Ser Gln Ala
85 90 95

Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr

100 105 110

Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu

115 120 125

Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala

130 135 140

Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu

145 150 155 160

Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met

165 170 175

Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala

180 185 190

Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val

195 200 205

Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys

210 215 220

Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile

225 230 235 240

Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala

245 250 255

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

260 265 270

Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Ile Ser Lys

275 280 285

Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg

305 310 315 320

Leu Gly Ala Ile Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala

325 330 335

Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu

340 345 350
Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr

355 360 365
Thr Ala Gly Thr Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly

370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His

385 390 395 400
His His His His His His His His

405

<210> 1131

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1131

Asp Glu Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile
1 5 10 15

Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala
20 25 30

Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys
35 40 45

Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Gly Thr
50 55 60

Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Asp
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Glu Ser Gln Ala
85 90 95

Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr
100 105 110

Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu
115 120 125

Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala
130 135 140

Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu
145 150 155 160

Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met
165 170 175

Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala
180 185 190

Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val
195 200 205

Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys
210 215 220

Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile
225 230 235 240

Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala
245 250 255

Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln
260 265 270

Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Ile Ser Lys
275 280 285

Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His
305 310 315 320

<210> 1132
<211> 408
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial construct
<400> 1132

Asp Glu Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg Leu Gly Ala Ile
1 5 10 15

Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala
20 25 30

Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys
35 40 45

Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ala Gly Thr
50 55 60

Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Asp
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Glu Ser Gln Ala
85 90 95

Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr
100 105 110

Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu
115 120 125

Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala
130 135 140

Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu
145 150 155 160

Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met
165 170 175

Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala
180 185 190

Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val
195 200 205

Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys
210 215 220

Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile
225 230 235 240

Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala
245 250 255

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

260 265 270
 Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys
 275 280 285
 Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 290 295 300

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Trp Ala Arg
 305 310 315 320
 Leu Gly Ala Ile Arg Glu Arg Leu Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala
 325 330 335
 Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu
 340 345 350
 Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Tyr
 355 360 365

 Thr Ala Gly Thr Ile Lys Arg Phe Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His
 385 390 395 400
 His His His His His His His His
 405

 <210> 1133
 <211> 343
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> artificial construct
 <400> 1133
 Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

 1 5 10 15
 Phe Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 20 25 30
 Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Phe Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn
 35 40 45
 Ala Ile Asp Ala Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu

50 55 60
 Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala

 65 70 75 80
 Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val His Ala

 85 90 95
 Ala Ala Ile Arg Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly

 100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

 115 120 125
 Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

 130 135 140
 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

 145 150 155 160
 Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

 165 170 175
 Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

 180 185 190
 Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

 195 200 205
 Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

 210 215 220
 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

 225 230 235 240
 Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

 245 250 255
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

 260 265 270
 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

 275 280 285
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

 290 295 300

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 305 310 315 320
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

325 330 335
 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

340

<210> 1134

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1134

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

1 5 10 15

Phe Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn

35 40 45

Ala Ile Asp Ala Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu

50 55 60

Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala

65 70 75 80

Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Val His Ala

85 90 95

Ala Ala Ile Arg Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro

115 120 125

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

165 170 175

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly

180 185 190

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

195 200 205

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

210 215 220

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

225 230 235 240

Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn

245 250 255

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

260 265 270

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

275 280 285

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

290 295 300

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

305 310 315 320

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

325 330 335

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

340

<210> 1135

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1135

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

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

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

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

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

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

260 265 270

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly

275 280 285

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

290 295 300

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu

305 310 315 320

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His

325 330 335

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

340

<210> 1136

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1136

Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr

1 5 10 15

Phe Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Met Gly Ser Trp Ser Glu Phe Tyr Asp Arg Leu Asn

35 40 45

Ala Ile Asp Ala Arg Leu Trp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu

50 55 60

Ala Ala Phe Glu Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala

65 70 75 80

Tyr Lys Gly Lys Gly Asn Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Glu His Ala

85 90 95

Ala Ala Ile Arg Glu Trp Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly

100 105 110
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
 115 120 125
 Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
 130 135 140
 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
 145 150 155 160
 Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

 165 170 175
 Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
 180 185 190
 Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
 195 200 205
 Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
 210 215 220
 Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp

 225 230 235 240
 Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
 245 250 255
 Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
 260 265 270
 Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
 275 280 285
 Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu

 290 295 300
 Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
 305 310 315 320
 Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 325 330 335
 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 340
 <210> 1137

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1137

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln

1 5 10 15

Leu Thr Gly Ser Ala Ala

20

<210> 1138

<211> 226

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1138

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln

50 55 60

Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg

65 70 75 80

Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys

85 90 95

Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu

100 105 110

Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu

115 120 125

Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr

130 135 140

Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val

145 150 155 160
Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn

 165 170 175
Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr

 180 185 190
Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro

 195 200 205
Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser

 210 215 220
Ser Met

225

<210> 1139

<211> 335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1139

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln

50 55 60

Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg

65 70 75 80

Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys

85 90 95

Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu

100 105 110

Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu

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

 180 185 190
 Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro
 195 200 205
 Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser
 210 215 220
 Ser Met Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu
 225 230 235 240
 Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu Arg Gln Glu

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

 305 310 315 320
 Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe Ala Tyr Glu Asn Val Ile
 325 330 335
 <210> 1140
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> artificial construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1140

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 1141

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1141

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn
180 185 190

Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro
260 265 270

Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln
275 280 285

Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu
290 295 300

Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys
305 310 315 320

Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met
325 330 335

Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu
340 345 350

Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile
355 360 365

Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr
370 375 380

Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp
385 390 395 400

Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His

405 410 415
Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln
420 425 430
Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu

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

<210> 1142

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1142

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

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

115 120 125
 Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140
 Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met
 145 150 155 160
 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu
 165 170 175
 Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu Lys Asp
 180 185 190

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

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

 Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met
 325 330 335
 Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu
 340 345 350
 Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile
 355 360 365

Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr
370 375 380

Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp
385 390 395 400

Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His
405 410 415

Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln
420 425 430

Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu
435 440 445

Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys
450 455 460

Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys
465 470 475 480

Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val
485 490

<210> 1143

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1143

Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys

1 5 10 15

Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala
20 25 30

Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln
35 40 45

Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser
50 55 60

Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr

65						70						75						80	
Cys	Cys	Gln	Leu	Ser	Glu	Asp	Lys	Leu	Leu	Ala	Cys	Gly	Glu	Gly	Ala				
					85					90					95				
Ala	Asp	Ile	Ile	Ile	Gly	His	Leu	Cys	Ile	Arg	His	Glu	Met	Thr	Pro				
					100					105					110				
Val	Asn	Pro	Gly	Val	Gly	Gln	Cys	Cys	Thr	Ser	Ser	Tyr	Ala	Asn	Arg				
					115					120					125				
Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ser	Leu	Val	Val	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Pro				
					130					135					140				
Ala	Phe	Ser	Asp	Asp	Lys	Phe	Ile	Phe	His	Lys	Asp	Leu	Cys	Gln	Ala				
145					150					155					160				
Gln	Gly	Val	Ala	Leu	Gln	Thr	Met	Lys	Gln	Glu	Phe	Leu	Ile	Asn	Leu				
					165					170					175				
Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Gln	Ile	Thr	Glu	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala	Val	Ile				
					180					185					190				
Ala	Asp	Phe	Ser	Gly	Leu	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Gln	Gly	Gln	Glu	Gln				
					195					200					205				
Glu	Val	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Lys	Thr	Arg				
210					215					220									
Ala	Ala	Leu	Gly	Val	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly				
225					230					235					240				
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu				
					245					250					255				
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe				
					260					265					270				
Asp	Phe	Ser	Arg	Tyr	Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys				
275					280					285									
Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Thr	Ser	Ser	Thr	Ile	Asn				
290					295					300									
Phe	Thr	Pro	Ser	Leu	Lys	Asp	Lys	Val	Phe	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala				
305					310					315					320				

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

325 330 335

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala

340 345 350

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

355 360 365

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu

450 455 460

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe

465 470 475 480

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

485 490

<210> 1144

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1144

Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys

1 5 10 15

Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala

20	25	30
Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln		
35	40	45
Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser		
50	55	60
Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr		
65	70	75
		80
Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala		
85	90	95
Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro		
100	105	110
Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg		
115	120	125
Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro		
130	135	140
Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala		
145	150	155
Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu		
165	170	175
Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile		
180	185	190
Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln		
195	200	205
Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg		
210	215	220
Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
225	230	235
Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu		
245	250	255
Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys		
260	265	270

Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
 275 280 285
 Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu
 290 295 300
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 305 310 315 320
 Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
 325 330 335

 Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
 340 345 350
 Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly
 355 360 365
 Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 370 375 380
 Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe
 385 390 395 400

 Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 405 410 415
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr
 420 425 430
 Pro Ser Leu Lys Asp Lys Val Phe Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
 435 440 445
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu
 450 455 460

 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp
 465 470 475 480
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 485 490

 <210> 1145
 <211> 753
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1145

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Asn Pro Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu Lys Asp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240
 Thr Ser Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro
 260 265 270
 Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln

 275 280 285
 Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu
 290 295 300
 Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys
 305 310 315 320
 Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met
 325 330 335
 Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu

 340 345 350
 Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile
 355 360 365
 Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr
 370 375 380
 Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp
 385 390 395 400
 Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His

 405 410 415
 Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln
 420 425 430
 Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu
 435 440 445
 Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys
 450 455 460
 Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys

 465 470 475 480

Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser
 485 490 495
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Val Leu Thr
 500 505 510
 Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
 515 520 525
 Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu
 530 535 540
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 545 550 555 560
 Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 565 570 575
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu
 580 585 590
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr
 595 600 605
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 610 615 620
 Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
 625 630 635 640
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 645 650 655
 Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln
 660 665 670
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser
 675 680 685
 Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys Val Phe Ile Ser
 690 695 700
 Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys Val Arg
 705 710 715 720
 Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg

725 730 735
Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
740 745 750
Ser

<210> 1146

<211> 753

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1146

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

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

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

145 150 155 160
Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln

165 170 175
 Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn
 180 185 190
 Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr

 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro
 260 265 270
 Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln

 275 280 285
 Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu
 290 295 300
 Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys
 305 310 315 320
 Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met
 325 330 335
 Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu

 340 345 350
 Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile
 355 360 365
 Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr
 370 375 380
 Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp
 385 390 395 400
 Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His

 405 410 415

Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln
 420 425 430
 Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu
 435 440 445
 Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys
 450 455 460
 Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys

 465 470 475 480
 Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser
 485 490 495
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Val Gln Leu Val
 500 505 510
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
 515 520 525
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val

 530 535 540
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro
 545 550 555 560
 Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys Val Phe
 565 570 575
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys
 580 585 590
 Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr

 595 600 605
 Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 610 615 620
 Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly
 625 630 635 640
 Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser
 645 650 655
 Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser

660 665 670
 Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 675 680 685
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val
 690 695 700
 Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn
 705 710 715 720
 Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His

725 730 735
 Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 740 745 750

Lys

<210> 1147

<211> 753

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1147

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

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

85 90 95
 Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gln Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
 130 135 140
 Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met

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

 210 215 220
 Gly Asn Tyr Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Ser Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro
 260 265 270
 Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln

 275 280 285
 Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu
 290 295 300
 Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys
 305 310 315 320
 Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met
 325 330 335
 Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu

 340 345 350

Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile
355 360 365

Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr
370 375 380

Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp
385 390 395 400

Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His
405 410 415

Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln
420 425 430

Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu
435 440 445

Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys
450 455 460

Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys
465 470 475 480

Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gln Val Gln Leu Val
500 505 510

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
515 520 525

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val
530 535 540

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro
545 550 555 560

Thr Ser Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys Val Phe
565 570 575

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys
580 585 590

Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr

595 600 605
Tyr Arg Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
610 615 620
Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly
625 630 635 640
Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser
645 650 655
Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser

660 665 670
Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
675 680 685
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val
690 695 700
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn
705 710 715 720
Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His

725 730 735
Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
740 745 750
Lys

<210> 1148

<211> 753

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1148

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

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

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

 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr Glu Asn Pro
 260 265 270
 Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys Tyr Ile Gln

 275 280 285

Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe Gln Lys Leu
 290 295 300
 Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr Thr Lys Lys
 305 310 315 320
 Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr Arg Lys Met
 325 330 335
 Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp Lys Leu Leu
 340 345 350
 Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His Leu Cys Ile
 355 360 365
 Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln Cys Cys Thr
 370 375 380
 Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu Val Val Asp
 385 390 395 400
 Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe Ile Phe His
 405 410 415
 Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr Met Lys Gln
 420 425 430
 Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile Thr Glu Glu
 435 440 445
 Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu Glu Lys Cys
 450 455 460
 Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu Gly Gln Lys
 465 470 475 480
 Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly Gly Gly Ser
 485 490 495
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Val Leu Thr
 500 505 510
 Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile
 515 520 525
 Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu

530 535 540
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 545 550 555 560
 Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 565 570 575
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu
 580 585 590
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Phe Thr

 595 600 605
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 610 615 620
 Gly Gly Gly Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
 625 630 635 640
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 645 650 655
 Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln

 660 665 670
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Ser
 675 680 685
 Ser Thr Ile Asn Phe Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys Val Phe Ile Ser
 690 695 700
 Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys Val Arg
 705 710 715 720
 Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asn Tyr Tyr Arg

 725 730 735
 Tyr Gly Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
 740 745 750
 Ser

<210> 1149

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1149

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 1150

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1150

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr

85 90 95

Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys

100 105 110

Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

115 120 125

Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr

130 135 140

Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr
145 150 155 160
Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp
165 170 175
Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His
180 185 190
Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln
195 200 205
Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu
210 215 220
Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe
225 230 235 240
Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr
245 250 255
Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile
260 265 270
Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu
275 280 285
Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu
290 295 300
Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly
305 310 315 320
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
325 330 335
Ser Trp Val Glu Phe Asn Glu Arg Leu His Ala Ile Tyr Leu Arg Leu
340 345 350
Asp Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
355 360 365
Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn
370 375 380
Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Arg His Ala Ala Gly Ile Arg Trp Gln

385 390 395 400
 Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His His
 420 425 430
 <210> 1151
 <211> 432
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> artificial construct
 <400> 1151
 Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

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

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

165 170 175
Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His

180 185 190
Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln

195 200 205
Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu

210 215 220
Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe

225 230 235 240
Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr

245 250 255
Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile

260 265 270
Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu

275 280 285
Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu

290 295 300
Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly

305 310 315 320
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly

325 330 335
Ser Trp Val Glu Phe Glu Ala Arg Leu Ser Ala Ile Tyr Glu Arg Leu

340 345 350
Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu

355 360 365
Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380
Pro Glu Val Glu Lys Leu Arg Arg His Ala Ala Gly Ile Arg Ser Asn

385 390 395 400
Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His

420 425 430

<210> 1152

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1152

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr

85 90 95

Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys

100 105 110

Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

115 120 125

Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr

130 135 140

Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His

180 185 190
 Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln
 195 200 205
 Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu
 210 215 220
 Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr
 245 250 255
 Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile
 260 265 270
 Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu
 275 280 285
 Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu
 290 295 300
 Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
 325 330 335
 Ser Trp Val Glu Phe Phe Val Arg Leu Asp Ala Ile Trp Glu Arg Leu
 340 345 350
 Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
 355 360 365
 Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn
 370 375 380
 Pro Glu Val Glu Thr Leu Arg Phe His Ala Ala Gly Ile Arg Gln Lys
 385 390 395 400
 Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His
 420 425 430
 <210> 1153

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1153

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr

85 90 95

Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys

100 105 110

Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

115 120 125

Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr

130 135 140

Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His

180 185 190

Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln

195 200 205

Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu
 210 215 220
 Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr
 245 250 255
 Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile
 260 265 270
 Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu
 275 280 285
 Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu
 290 295 300
 Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
 325 330 335
 Ser Trp Asn Glu Phe Lys Leu Glu Leu Ala Phe Ile Lys Asp Trp Leu
 340 345 350
 Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Asn Phe Glu Glu Ala
 355 360 365
 Ile Ala Glu Phe Glu Ala Gly Leu Gln Gly Tyr Lys Gly Lys Gly Asn
 370 375 380
 Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg Asp Glu
 385 390 395 400
 Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His
 420 425 430
 <210> 1154
 <211> 432
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1154

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr

85 90 95

Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys

100 105 110

Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

115 120 125

Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr

130 135 140

Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His

180 185 190

Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln

195 200 205

Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu

210 215 220

Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe
225 230 235 240

Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr

245 250 255

Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile

260 265 270

Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu

275 280 285

Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu

290 295 300

Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly

325 330 335

Ser Trp Met Glu Phe Glu Ala Arg Leu Glu Ala Ile Trp Asp Arg Leu

340 345 350

Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu

355 360 365

Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380

Pro Glu Val Glu Ser Leu Arg Phe His Ala Ala Gly Ile Arg Gln His

385 390 395 400

Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His

420 425 430

<210> 1155

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1155

```

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

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

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

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

```

Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr

245 250 255

Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile

260 265 270

Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu

275 280 285

Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu

290 295 300

Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly

325 330 335

Ser Trp His His Phe Lys Met His Leu Ala Gly Ile Lys Leu Gln Leu

340 345 350

Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Glu Phe Glu Glu Trp

355 360 365

Ile Ala Asp Phe Glu Gly Ala Leu Gln Asp Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380

Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg Asp Glu

385 390 395 400

Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His

420 425 430

<210> 1156

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1156

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

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

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

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

 245 250 255

Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile
260 265 270

Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu
275 280 285

Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu
290 295 300

Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
325 330 335

Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr Arg Leu
340 345 350

Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
355 360 365

Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380

Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg Asp Glu

385 390 395 400

Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His His
420 425 430

<210> 1157

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1157

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg
 50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 65 70 75 80
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr
 85 90 95
 Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys
 100 105 110
 Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe
 115 120 125
 Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr
 130 135 140
 Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr
 145 150 155 160
 Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His
 180 185 190
 Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln
 195 200 205
 Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu
 210 215 220
 Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr
 245 250 255
 Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile
 260 265 270
 Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu

275 280 285
 Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu
 290 295 300
 Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly

305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
 325 330 335
 Ser Trp Ala Glu Phe Arg Trp Arg Leu His Ala Ile Trp Leu Gln Leu
 340 345 350
 Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
 355 360 365
 Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

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

<210> 1158

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1158

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

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50

55

60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65

70

75

80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr

85

90

95

Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys

100

105

110

Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

115

120

125

Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr

130

135

140

Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr

145

150

155

160

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

165

170

175

Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His

180

185

190

Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln

195

200

205

Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu

210

215

220

Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe

225

230

235

240

Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr

245

250

255

Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile

260

265

270

Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu

275

280

285

Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu

290 295 300
Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly

305 310 315 320
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly

325 330 335
Ser Trp Lys Thr Phe Lys Ile Glu Leu Ala Gly Ile Lys Leu Glu Leu

340 345 350
Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Gly Phe Glu Asn Ala

355 360 365
Ile Ala Gln Phe Glu Ser Ser Leu Gln Tyr Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380
Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg Asp Glu

385 390 395 400
Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

405 410 415
Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His

420 425 430

<210> 1159

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1159

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu

20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys

35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50

55

60

Asp	Glu	Leu	Gln	Ala	Tyr	Arg	His	Asn	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
65					70					75					80				
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Leu	Glu	Lys	Cys	Phe	Gln	Thr				
85					90					95									
Glu	Asn	Pro	Leu	Glu	Cys	Gln	Asp	Lys	Gly	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Lys				
100					105					110									
Tyr	Ile	Gln	Glu	Ser	Gln	Ala	Leu	Ala	Lys	Arg	Ser	Cys	Gly	Leu	Phe				
115					120					125									
Gln	Lys	Leu	Gly	Glu	Tyr	Tyr	Leu	Gln	Asn	Ala	Phe	Leu	Val	Ala	Tyr				
130					135					140									
Thr	Lys	Lys	Ala	Pro	Gln	Leu	Thr	Ser	Ser	Glu	Leu	Met	Ala	Ile	Thr				
145					150					155					160				
Arg	Lys	Met	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Thr	Cys	Cys	Gln	Leu	Ser	Glu	Asp				
165					170					175									
Lys	Leu	Leu	Ala	Cys	Gly	Glu	Gly	Ala	Ala	Asp	Ile	Ile	Ile	Gly	His				
180					185					190									
Leu	Cys	Ile	Arg	His	Glu	Met	Thr	Pro	Val	Asn	Pro	Gly	Val	Gly	Gln				
195					200					205									
Cys	Cys	Thr	Ser	Ser	Tyr	Ala	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ser	Leu				
210					215					220									
Val	Val	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Pro	Ala	Phe	Ser	Asp	Asp	Lys	Phe				
225					230					235					240				
Ile	Phe	His	Lys	Asp	Leu	Cys	Gln	Ala	Gln	Gly	Val	Ala	Leu	Gln	Thr				
245					250					255									
Met	Lys	Gln	Glu	Phe	Leu	Ile	Asn	Leu	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Gln	Ile				
260					265					270									
Thr	Glu	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala	Val	Ile	Ala	Asp	Phe	Ser	Gly	Leu	Leu				
275					280					285									
Glu	Lys	Cys	Cys	Gln	Gly	Gln	Glu	Gln	Glu	Val	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu				
290					295					300									
Gly	Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Lys	Thr	Arg	Ala	Ala	Leu	Gly	Val	Gly	Gln				

305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
 325 330 335
 Ser Trp His Glu Phe Leu Arg Arg Leu Leu Ala Ile Glu Met Arg Leu
 340 345 350
 Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
 355 360 365
 Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380
 Pro Glu Val Glu His Leu Arg Val Arg Ala Ala Ser Ile Arg Gln Met
 385 390 395 400
 Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His
 420 425 430

<210> 1160

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1160

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

50 55 60
 Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 65 70 75 80
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr

85 90 95
 Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys
 100 105 110
 Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

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

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

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

 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
 325 330 335

Ser Trp Trp Glu Phe Arg Val Arg Leu Glu Ala Ile Asp Tyr Arg Leu
340 345 350

Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
355 360 365

Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380

Pro Glu Val Glu Tyr Leu Arg Met Lys Ala Ala Thr Ile Arg Ala Ile
385 390 395 400

Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His
420 425 430

<210> 1161

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1161

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60

Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr
85 90 95

Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys
100 105 110

Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

115 120 125

Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr

130 135 140

Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His

180 185 190

Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln

195 200 205

Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu

210 215 220

Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe

225 230 235 240

Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr

245 250 255

Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile

260 265 270

Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu

275 280 285

Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu

290 295 300

Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly

325 330 335

Ser Trp Tyr Glu Phe Arg Trp Arg Leu His Ala Ile Trp Leu Arg Leu

340 345 350

Gly Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu

355 360 365
Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380
Pro Glu Val Glu Trp Leu Arg Gln Asp Ala Ala Gln Ile Arg Tyr Ile
385 390 395 400

Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His
420 425 430

<210> 1162

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial construct

<400> 1162

Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr
1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
35 40 45

Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

50 55 60
Asp Glu Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Glu Lys Cys Phe Gln Thr
85 90 95

Glu Asn Pro Leu Glu Cys Gln Asp Lys Gly Glu Glu Glu Leu Gln Lys
100 105 110

Tyr Ile Gln Glu Ser Gln Ala Leu Ala Lys Arg Ser Cys Gly Leu Phe

115 120 125

Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr
130 135 140

Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr
145 150 155 160

Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp
165 170 175

Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His
180 185 190

Leu Cys Ile Arg His Glu Met Thr Pro Val Asn Pro Gly Val Gly Gln
195 200 205

Cys Cys Thr Ser Ser Tyr Ala Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ser Leu
210 215 220

Val Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Pro Ala Phe Ser Asp Asp Lys Phe
225 230 235 240

Ile Phe His Lys Asp Leu Cys Gln Ala Gln Gly Val Ala Leu Gln Thr
245 250 255

Met Lys Gln Glu Phe Leu Ile Asn Leu Val Lys Gln Lys Pro Gln Ile
260 265 270

Thr Glu Glu Gln Leu Glu Ala Val Ile Ala Asp Phe Ser Gly Leu Leu
275 280 285

Glu Lys Cys Cys Gln Gly Gln Glu Gln Glu Val Cys Phe Ala Glu Glu
290 295 300

Gly Gln Lys Leu Ile Ser Lys Thr Arg Ala Ala Leu Gly Val Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
325 330 335

Ser Trp Trp Glu Phe Asn Ile Arg Leu His Ala Ile Asp Tyr Arg Leu
340 345 350

Lys Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
355 360 365

Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

370 375 380
 Pro Glu Val Glu Leu Leu Arg Glu Lys Ala Ala Gln Ile Arg Ala Gln
 385 390 395 400
 Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 405 410 415
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His
 420 425 430
 <210> 1163
 <211> 432
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> artificial construct
 <400> 1163
 Met Gly Ser Trp Ala Glu Phe Lys Gln Arg Leu Ala Ala Ile Lys Thr
 1 5 10 15
 Arg Leu Glu Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu
 20 25 30
 Lys Glu Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys
 35 40 45
 Gly Asn Pro Glu Val Glu Ala Leu Arg Lys Glu Ala Ala Ala Ile Arg

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

 115 120 125
 Gln Lys Leu Gly Glu Tyr Tyr Leu Gln Asn Ala Phe Leu Val Ala Tyr
 130 135 140
 Thr Lys Lys Ala Pro Gln Leu Thr Ser Ser Glu Leu Met Ala Ile Thr

145 150 155 160
 Arg Lys Met Ala Ala Thr Ala Ala Thr Cys Cys Gln Leu Ser Glu Asp
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ala Cys Gly Glu Gly Ala Ala Asp Ile Ile Ile Gly His

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

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

 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Met Gly
 325 330 335
 Ser Trp Trp Glu Phe Asn Met Arg Leu Ser Ala Ile Lys Tyr Arg Leu
 340 345 350
 Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Glu Ala Glu Leu Ala Ala Phe Glu Lys Glu
 355 360 365
 Ile Ala Ala Phe Glu Ser Glu Leu Gln Ala Tyr Lys Gly Lys Gly Asn

 370 375 380
 Pro Glu Val Glu Ile Leu Arg Arg Leu Ala Ala Asp Ile Arg Glu Arg
 385 390 395 400

Leu Gln Ala Tyr Arg His Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
405 410 415
Ser Gly Gly Gly Gly Ser His His His His His His His His His His
420 425 430